

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jasna Stanić Obradović

UTJECAJ GENSKIH POLIMORFIZAMA NA TERAPIJSKI  
UČINAK STATINA

Specijalistički rad

Zagreb, 2016.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije

Mentor rada: dr. sc. Srećko Marušić, dr. med.,  
specijalist kliničke farmakologije i interne medicine

Specijalistički rad obranjen je dana 24.5.2016. u KB Dubravi, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb  
pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Dr. sc. Karmela Barišić, red. prof. , Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu
2. Dr. sc. Vesna Bačić Vrca, izv. prof. , Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu
3. Dr. sc. Srećko Marušić, znanstv. sur. , KB Dubrava, Zagreb

Rad ima 75 listova.

Ovaj je specijalistički rad prijavljen na kolegiju Interakcije lijekova i medikacijske pogreške, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom dr. sc. Srećka Marušića, dr. med., specijalista kliničke farmakologije i interne medicine.

Zahvaljujem se dr. sc. Srećku Marušiću što mi je tijekom izrade ovog specijalističkog rada uvijek bio na raspolaganju te na uloženom strpljenju, trudu, pomoći i korisnim stručnim savjetima.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, motivaciji i ljubavi kojom su me pratili tijekom cijelog ovog vremena.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovoga specijalističkoga rada je prikupiti, kroz pretraživanje znanstvene i stručne literature, i kritički procijeniti relevantne podatke koji se odnose na utjecaj genskih varijanti onih gena čiji proteinski produkti utječu na učinkovitost terapije statinima.

**Materijali i metode:** Tijekom izrade i pisanja ovoga specijalističkoga rada sustavno je pretražena znanstvena i stručna literature iz područja farmakogenetike, farmakogenomike, farmakoterapije i kardiologije, kako domaća tako i strana. Kao literaturni izvori korišteni su i odgovarajući priručnici, knjige i udžbenici koji se kao nastavna literatura koriste na studijima medicine i farmacije. Za detaljniji opis pojedinih lijekova iz skupine inhibitora hidroksi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktaze korišteni su podaci iz Sažetka opisa svojstava lijeka te baze interakcija Lexicomp i Drugs.com. Od dostupnih baza podataka pretraživane su baze podataka Medline i PubMed za ključne riječi: inhibitori hidroksi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktaze, statini, farmakogenetika, farmakogenomika, genski polimorfizam.

**Zaključak:** Do danas je identificirano više gena čiji proteinski produkti imaju utjecaja na farmakokinetiku i farmakodinamiku statina. Za kliničku praksu najznačajnije su varijante (polimorfizmi) onih gena koji kodiraju proteine uključene u farmakokinetiku statina tj. apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje, a to su enzimi iz porodice CYP-a, P-glikoprotein i organski anionski transportni polipeptid (OATP). Lovastatin, atorvastatin i simvastatin se najviše metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP3A5, a fluvastatin putem CYP2C9 i CYP2C8. Metabolizam ovih lijekova može biti djelomično posredovan i putem CYP2D6 ili nekoliko glukuronozil-transferaza (UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7). Pravastatin i rosuvastatin imaju minimalnu interakciju s metaboličkim enzimima i uglavnom se izlučuju nepromijenjeni. Zbog toga se smatra da su pravastatin i rosuvastatin najmanje pod utjecajem

genskih varijacija metaboličkih enzima. Kod pacijenata koji su na politerapiji značajno se povećava vjerojatnost neželjenih interakcija lijekova, posebice u slučajevima onih pacijenata koji su zbog genskih polimorfizama spori ili vrlo brzi metabolizatori. Ako se kod takvih pacijenata istovremeno sa statinima primjenjuju i lijekovi koji su inhibitori ili induktori enzima iz obitelji CYP-a, mogućnost nuspojava i toksičnosti značajno raste. Polimorfizam 3435T na *MDR1* ili *ABCB1* genu povezan je sa smanjenom ekspresijom P-glikoproteina. Inhibicija i indukcija P-glikoproteina je novije otkriven mehanizam koji utječe na interakcije lijekova. Osobe koje su nositelji T/C ili C/C genotipa kod polimorfizma gena *SLCO1B1* (rs4149056 (521T>C)) imaju lošiji odgovor na terapiju statinima te imaju veći rizik za razvoj nuspojava za razliku od osoba koji su nositelji T/T genotipa. Genski polimorfizmi koji imaju utjecaj na farmakodinamiku statina od manjeg su kliničkog značaja. Poznavanje genskih polimorfizama ne može apsolutno prognozirati kako će pacijent reagirati na propisanu terapiju, ali može biti dobar putokaz za opreznije doziranje pojedinih lijekova i učestalije praćenje rizičnih pacijenta.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this work is to search the literature and collect a large number of data for assesment of the impact of gene polymorphisms of the genes whose protein products influence the effectiveness of statin therapy.

**Materials and Methods:** During the writing and preparation of this thesis, literature by Croatian and foreign authors in the fields of pharmacogenetics, pharmacogenomics, pharmacotherapy and cardiology was systematically reviewed. Manuals, books and textbooks, which are used in studies of pharmacy and medicine were also used. For a more detailed description of certain drugs from the group of inhibitors of hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme-A-reductase, data from the SPC, and base interaction Lexicomp and Drugs.com were used. From available databases, the databases Medline and PubMed were searched for the following keywords: hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme-A-reductase inhibitors, statins, pharmacogenetics, pharmacogenomics, gene polymorphism.

**Conclusion:** Several genes whose protein products may affect pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins have been identified so far. In clinical practice, it is the variants (polymorphisms) of genes that encode proteins involved in the pharmacokinetics of statins , i.e. , absorption, distribution, metabolism and excretion, that are the most important. They are enzymes of the CYP family, P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (OATP). Lovastatin, atorvastatin and simvastatin are mostly metabolised by cytochrome CYP3A4 and CYP3A5, and fluvastatin through CYP2C9 and CYP2C8. The metabolism of these drugs may be partially mediated through the CYP2D6 or several glucuronosyltransferase (UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7). Pravastatin and rosuvastatin have minimal interaction with metabolic enzymes and are mainly excreted unchanged. Therefore, it is considered that pravastatin and rosuvastatin are least affected by genetic variations of

metabolic enzymes. In patients with polytherapy the possibility of drug interactions increases significantly, especially in the case of patients who are, due to genetic polymorphism, slow or very fast metabolizers. If inhibitors or inducers of CYP enzymes are coadministered with statins, the possibility of side effects and toxicity increases significantly. 3435T polymorphism of the *MDR1* (*ABCB1*) gene is associated with reduced expression of P-glycoprotein. Inhibition and induction of P-glycoprotein is a recently discovered mechanism that may affect drug interactions. People who are carriers of the T/C or C/C genotype of *SLCO1B1* gene polymorphism (rs4149056 (521T>C)) have a poorer response to therapy with statins, and are at greater risk of developing side effects than carriers of the T/T genotype. Genetic polymorphisms that have an impact on pharmacokinetics of statins are clinically less significant. Knowledge of the genetic polymorphisms can not absolutely predict how a patient will respond to prescribed therapy, but can be a good indicator of the need for cautious dosage of certain drugs and frequent monitoring of patients at risk.

## Sadržaj

### POPIS KRATICA

I.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
II.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	3
III.	MATERIJALI I METODE .....	4
IV.	RASPRAVA .....	5
1.	INHIBITORI HIDROKSI-METIL-GLUTARIL-KOENZIM-A-REDUKTAZE (STATINI) .....	5
2.	STATINI REGISTRIRANI U RH I NJIHOVA POTROŠNJA .....	6
3.	APSORPCIJA, DISTRIBUCIJA, METABOLIZAM I IZLUČIVANJE STATINA .....	9
3.1.	LOVASTATIN.....	10
3.2.	ATORVASTATIN .....	11
3.3.	SIMVASTAIN .....	12
3.4.	FLUVASTATIN .....	13
3.5.	ROSUVASTATIN .....	14
3.6.	PRAVASTATIN .....	15
3.7.	PITAVASTATIN .....	15
4.	INTERAKCIJE STATINA S DRUGIM LIJEKOVIMA .....	16
5.	NUSPOJAVE STATINA .....	19
6.	GENSKI POLIMORFIZMI.....	25
7.	POLIMORFIZAM METABOLIČKIH ENZIMA.....	29
7.1.	POLIMORFIZAM ENZIMA HMG-CoA-REDUKTAZE .....	29
7.2.	POLIMORFIZAM CITOKROM P450 PORODICE ENZIMA .....	31
7.2.1.	CYP3A5.....	32
7.2.2.	CYP3A4.....	33
7.2.3.	CYP2C9.....	36
7.2.4.	CYP2C8.....	38
7.2.5.	CYP2D6.....	39
7.3.	POLIMORFIZAM ENZIMA UDP-GLUKURONOZIL-TRANSFERAZE .....	41
8.	POLIMORFIZAM PRIJENOSNIKA.....	43
8.1.	MRP .....	44
8.2.	BCRP.....	45



8.3.	P-GLIKOPROTEIN .....	46
8.4.	ORGANSKI ANIONI SKI TRANSPORTNI POLIPEPTID (OATP).....	50
9.	POLIMORFIZAM RECEPTORA .....	54
9.1.	POLIMORFIZAM LDL RECEPTORA .....	54
10.	GENSKI POLIMORFIZAM KOJI MOŽE IMATI INDIREKTAN UTJECAJ .....	55
10.1.	APOLIPOPRTTEIN B.....	55
10.2.	APOLIPOPRTTEIN E .....	56
10.3.	PROTEIN PRIJENOSNIK ESTERA KOLESTEROLA (CETP).....	57
10.4.	KIF6.....	58
10.5.	FIBRINOGEN .....	59
10.6.	GLIKOPROTEIN IIb/IIIa .....	60
10.7.	ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM .....	61
V.	ZAKLJUČAK .....	62
VI.	LITERATURA .....	66
VII.	ŽIVOTOPIS .....	75

## **POPIS KRATICA**

A	adenin
<i>ABCB1 (MRP1)</i> gen	gen koji kodira P-glikoprotein
<i>ABCC1</i> gen	gen koji kodira MRP1
<i>ABCC2</i> gen	gen koji kodira MRP2
<i>ABCG2</i> gen	gen koji kodira BCRP
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim (engl. angiotensin converting enzyme)
<i>APOB</i>	gen koji kodira apolipoprotein B
ApoB	apolipoprotein B
<i>APOE</i>	gen koji kodira apolipoprotein E
ApoE	apolipoprotein E
BCRP	protein rezistencije na lijekove otkriven u stanicama raka dojke (engl. breast cancer resistance protein)
C	citozin
CAR	konstitutivni receptor za androstan (engl. constitutive androstane receptor)
CETP	protein prijenosnik estera kolesterola (engl. cholesteryl ester transfer protein)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
CYP	enzim citokrom P450, koji ima različite izoforme (npr. CYP3A4, 3A5, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6)
EM	brzi metabolizator (engl. extensive metabolizer)
G	gvanin
GR	element koji odgovara na glukokortikoide
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. high-density lipoprotein)
HMG-CoA-reduktaza	3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim-A-reduktaza
<i>HMGCR</i> gen	gen koji kodira enzim HMG-CoA-reduktazu
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. high performance liquid chromatography)
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
IM	srednje brzi metabolizator (engl. intermediate metabolizer)
IDL	lipoprotein srednje gustoće (engl. intermediate density lipoprotein)
KIF6	protein 6 sličan kinezinu (engl. kinesin-like protein 6)
L	litra
LD	neravnoteža vezanosti mutacija u genu (engl. linkage disequilibrium)
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. low-density lipoprotein)
MDR1	protein višestruke rezistencije na lijekove (engl. multidrug resistance protein)
MRP	protein višestruke rezistencije na lijekove (engl. multidrug resistance-associated protein)
MRP2	protein višestruke rezistencije na lijekove 2 (engl. multidrug resistance-associated protein 2)
OATP1B1	organski anionski transportni polipeptid 1B1 (engl. organic anion transporting polypeptide 1B1)
PCR	polimerazna lančana reakcija

	(engl. polymerase chain reaction)
P-gp	P-glikoprotein
PM	spori metabolizator (engl. poor metabolizer)
PXR	receptor za pregnan (engl. pregnane X receptor)
RFLP	polimorfizam duljina restrikcijskih fragmenata (engl. restriction fragment length polymorphism)
RNA	ribonukleinska kiselina
<i>SCL</i>	gen koji kodira SCL prijenosnike (engl. solute carrier)
<i>SLCO1B1</i>	gen koji kodira prijenosnik za organske anione (engl. solute-carrier organic anion transporter)
SN-38	aktivni metabolit irinotekana
SNP	jednonukleotidni ili mononukleotidni polimorfizam (engl. single nucleotide polymorphism)
T	timin
<i>UGT</i> gen	kodira enzim UDP-glukuronozil-transferazu
UM	vrlo brzi metabolizator (engl. ultrarapid metabolizer)
VLDL	lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. very-low-density lipoprotein)

#### Studije u kojima su se koristili statini

CAP	(engl. Cholesterol and Pharmacogenetics study)
CARE	(engl. Cholesterol And Recurrent Events)
HPS	(engl. Heart Protection Study)
PRINCE	(engl. Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation)
PROVE IT-TIMI 22	(engl. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22)
REGRESS	(engl. Regression Growth Evaluation Statin Study)
SEARCH	(engl. Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine)
WOSCOPS	(engl. West of Scotland Coronary Prevention Study)

## **I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**

Pedesetih godina prošlog stoljeća uočeno je da bi nuspojave nekih lijekova mogle imati nasljednu osnovu, čime je začet koncept farmakogenetike. Pojam „farmakogenetika“ prvi je uveo 1959. Fridrich Vogel opisujući ga kao: „klinički važnu nasljednu varijaciju u odgovoru na lijekove“. Farmakogenetika povezuje genetsku predispoziciju s interindividualnim različitostima u reakciji na lijek i uglavnom je usredotočena na povezivanje genskih polimorfizama i varijacija u metabolizmu lijekova. Farmakogenetika pruža mogućnost individualne prilagodbe terapije svakom pacijentu umjesto dosadašnjeg uhdanog načina propisivanja lijekova.

Inhibitori hidoksi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktaze ili statini su skupina lijekova koji se koriste za liječenje povišene razine serumskih lipida. Osim na snižavanje razine kolesterola u plazmi smatra se da statini djeluju i na prevenciju ateroskleroze što se naziva pleiotrofnim učincima statina. Među brojnim lijekovima statini imaju poseban značaj jer se koriste i u terapiji i u preventivi. Time što statine koristi veliki broj pacijenata te što statini sa svojim farmakološkim djelovanjem trebaju i zaštititi i liječiti osobe s različitim genetskim predispozicijama, to je za ovu skupinu lijekova posebno važna farmakogenetika i farmakogenomika gdje bi se trebalo individualno određivati dozu kako bi ona bila učinkovita.

Farmakogenomika se nadovezuje na farmakogenetiku te ima širi pristup jer se bavi utjecajem više gena odnosno njihovih proteinskih produkata na djelovanje lijeka. Statini su danas jedna od najpropisivanijih skupina lijekova kako u Republici Hrvatskoj, tako i u svijetu, gdje je sve veća učestalost pretilosti, hiperlipoproteinemija i ishemijske bolesti srca. Različiti genski polimorfizmi mogli bi utjecati na farmakokinetiku i farmakodinamiku ove skupine lijekova, što predstavlja temu ovog rada.

## **II. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovoga specijalističkoga rada je prikupiti, kroz pretraživanje znanstvene i stručne literature, i kritički procijeniti relevantne podatke koji se odnose na utjecaj genskih varijanti onih gena čiji proteinski produkti utječu na učinkovitost terapije statinima.

### **III. MATERIJALI I METODE**

Tijekom izrade i pisanja ovoga specijalističkoga rada sustavno je pretražena znanstvena i stručna literature iz područja farmakogenetike, farmakogenomike, farmakoterapije i kardiologije, kako domaća tako i strana. Kao literaturni izvori korišteni su i odgovarajući priručnici, knjige i udžbenici koji se kao nastavna literatura koriste na studijima medicine i farmacije. Za detaljniji opis pojedinih lijekova iz skupine inhibitora hidroksi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktaze korišteni su podaci iz Sažetka opisa svojstava lijeka te baze interakcija Lexicomp i Drugs.com. Od dostupnih baza podataka pretraživane su baze podataka Medline i PubMed za ključne riječi: inhibitori hidroksi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktaze, statini, farmakogenetika, farmakogenomika, genski polimorfizam. Na temelju prikupljenih podataka i saznanja izvedeni su vlastiti zaključci i razmišljanja o ovoj temi.

## **IV. RASPRAVA**

### **1. INHIBITORI HIDROKSI-METIL-GLUTARIL-KOENZIM-A-REDUKTAZE (STATINI)**

Inhibitori hidroksi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktaze (HMG-CoA-reduktaze) ili statini su skupina lijekova koja se primjenjuje za liječenje hiperkolesterolemije, hiperlipoproteinemije i ateroskleroze. Oni inhibiraju biosintezu kolesterola kompetitivnom inhibicijom enzima HMG-CoA-reduktaze u jetri. Enzim HMG-CoA-reduktaza katalizira pretvorbu HMG-a u mevalonat, a to je korak koji određuje brzinu sinteze kolesterola. Smanjena proizvodnja kolesterola uzrokuje povećanje broja receptora lipoproteina niske gustoće (LDL receptora) i odgovarajuće smanjenje koncentracije ukupnog i LDL kolesterola u krvotoku. Smanjenjem razine ukupnog i LDL kolesterola u krvi smanjuju rizik od kardiovaskularnih oboljenja (1). Ovoj skupini lijekova pripadaju lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, pravastatin i pitavastatin. Cerivastatin je povučen s tržišta zbog ozbiljne nuspojave koju je uzrokovao, a to je rabdomioliza s akutnom bubrežnom insuficijencijom.



## **2. STATINI REGISTRIRANI U RH I NJIHOVA POTROŠNJA**

Lijekovi iz skupine statina registrirani u Republici Hrvatskoj su atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin i simvastatin. Od kombinacija statina s drugim lijekovima registrirani su amlodipin+atorvastatin, ezetimib+atorvastatin, ezetimib+simvastatin, fenofibrat+simvastatin, atorvastatin+amlodipin+perindopril (Tablica 1).

Smjernice za primjenu statina u Republici Hrvatskoj odredio je HZZO kod indikacija:

„U primarnoj prevenciji u bolesnika kojemu je nakon tromjesečnog pridržavanja dijete vrijednost ukupnog kolesterola više od 7 mmol/l i to u dva laboratorijska nalaza s razmakom od 3 mjeseca. Terapija se može započeti u bolesnika mlađih od 70 godina.

Za sekundarnu prevenciju bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda, ishemijski cerebralni infarkt, tranzitorni ishemijski napadaj, ultrazvučno dokazani plak na karotidi ili ultrazvučno dokazanu perifernu arterijsku okluzivnu bolest ili boluju od koronarne bolesti dokazane koronarografijom ili testom opterećenja i za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti uz vrijednost ukupnog kolesterola više od 5 mmol/l “ (2).

Tablica 1. Statini registrirani u Republici Hrvatskoj prema Listi lijekova HZZO od 17.11.2015. (3)

Nezaštićeno ime lijeka – INN	Zaštićeno ime lijeka	Proizvođač
atorvastatin	Artas Atoris Atorvox Atorvastatin Genera Atorvastatin PharmaS Atorvastatin STADA Calipra Liptin Sortis Torvas Tulip	JGL d.d. Krka d.d. Pliva Hrvatska d.o.o. GENERA LIJEKOVI d.o.o PharmaS d.o.o. STADA Alkaloid Farmal d.d. Goedecke GmbH za Pfizer Belupo Sandoz-Lek
fluvastatin	Flovella Fluvascol Lescol XL 80	Pliva Hrvatska d.o.o. Sandoz-Salutas Novartis Pharma
rosuvastatin	Coupet Crestor Epri Rostatin Rosuvastatin Pliva Rosix Rosuvex Roswera	Sandoz-Lek AstraZeneca Pliva Hrvatska d.o.o. JGL d.d. Pliva Hrvatska d.o.o. Belupo Adamed Krka d.d.
simvastatin	Astax Lipex Lipterra Protecta Simvastatin PharmaS Simvastatin Genera Simvastatin Genericon Simvastatin Sandoz Simvax Statex Vasilip	Farmal d.d. Merck Sharp&Dohme Alkaloid Belupo PharmaS d.o.o. GENERA LIJEKOVI d.o.o. Genericon Pharma G.m.b.H Sandoz-Salutas JGL d.d. Pliva Hrvatska d.o.o. Krka d.d.
amlodipin + atorvastatin	Atordapin Caduet	Krka d.d. Pfizer
ezetimib + atorvastatin	Atozet	Merck Sharp & Dohme
ezetimib + simvastatin	Inegy	Merck Sharp & Dohme
fenofibrat + simvastatin	Cholib	Abbott
atorvastatin+amlodipin+perindopril	Lipertance	Servier

Hipolipemici su 2013. godine u Republici Hrvatskoj bili na 6. mjestu po potrošnji lijekova izraženoj po DDD/1000/dan i financijski u kunama, a od toga su statini činili 69 % u financijskom udjelu. Većina potrošnje po DDD/1000/dan u ovoj skupini lijekova pripadala je atorvastatinu (54 %), dok je potrošnja simvastatina (21 %) i rosuvastatina (19 %) bila gotovo podjednaka. Prema financijskoj potrošnji izraženoj u kunama za lijekove koji su na teret HZZO-a u 2013. godini atorvastatin je bio na 2. mjestu, a simvastatin na 20. mjestu. Prema DDD/1000/dan u 2013. godini, na teret HZZO-a, atorvastatin je bio na 5. mjestu, simvastatin na 17. mjestu, a rosuvastatin na 19. mjestu (4). Prema financijskoj potrošnji izraženoj u kunama za lijekove koji su na teret HZZO-a u 2014. godini atorvastatin je bio na 5. mjestu, rosuvastatin na 40. mjestu, a simvastatina nije među prvih 50 najprodavanijih lijekova. Prema DDD/1000/dan u 2014. godini na teret HZZO-a, atorvastatin je bio na 4. mjestu, rosuvastatin na 12. mjestu, a simvastatin na 19. mjestu. Usporedbom podataka iz 2013. i 2014. godine vidimo da je propisivanje simvastatina u opadanju a rosuvastatina u porastu, dok je izdavanje atorvastatina ostalo gotovo nepromijenjeno. Financijska potrošnja se smanjila zbog pada cijene lijekova. Porast potrošnje lijekova po DDD/1000/dan u skupini hipolipemika u razdoblju od 2007. do 2012. godine bio je izrazito visok i iznosio je prosječno 18 % godišnje (5).

### **3. APSORPCIJA, DISTRIBUCIJA, METABOLIZAM I IZLUČIVANJE STATINA**

Statini se primjenjuju oralno, iz crijeva se resorbiraju relativno brzo u sistemsku cirkulaciju, a vršnu koncentraciju postižu za manje od 4 sata. Osim pravastatina, većina ovih lijekova se veže na proteine plazme, pa je sustavna izloženost nevezanom, farmakološki aktivnom obliku lijeka vrlo malena. Vrijeme potrebno za postizanje maksimalnog učinka statina kreće se od 4 do 6 tjedana, pa se u tom vremenskom rasponu prilagođavaju njihove doze. Poluvrijeme eliminacije ovih lijekova je individualno i kreće se u rasponu od manje od 4 sata do više od 15 sati. Dugo poluvrijeme eliminacije omogućuje atorvastatinu i rosuvastatinu ujednačeni učinak u snižavanju kolesterola tijekom 24 sata.

Lovastatin, simvastatin, atorvastatin i fluvastatin su lipofilni lijekovi i metaboliziraju se prvenstveno putem enzima iz porodice citokroma P450 u jetri (CYP) i probavnom traktu te ih imaju relativno slabu bioraspoloživost (5-20 %). Zbog toga su podložni interakcijama s lijekovima koji se natječu za isti metabolički put. Lipofilni lijekovi su topljivi u mastima te lakše prolaze kroz stanične membrane, dok su hidrofilini lijekovi topljivi u vodi, pa se lakše putem krvi prenose kroz organizam.

Pravastatin i rosuvastatin su hidrofilni lijekovi i ne podliježu u značajnijoj mjeri metabolizmu putem CYP-a te imaju nešto bolju bioraspoloživost. Lovastatin i simvastatin su inaktivni laktonski prolijekovi koje hidrolitički enzimi u plazmi i jetri pretvaraju u aktivan kiseli oblik. Atorvastatin, fluvastatin i pravastatin se već nalaze u aktivnom kiselom obliku, tj. u obliku soli. Metaboliti fluvastatina, lovastatina i simvastatina te ostali statini prvenstveno se izlučuju putem žuči, dok se pravastatin izlučuje putem bubrega, glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom (6).

### **3.1. LOVASTATIN**

Lovastatin dolazi u obliku laktonskog prstena koji se otvara uslijed kemijske ili enzimatske hidrolize u jetri te nastaje aktivna beta-hidroksi kiselina i još najmanje tri druga metabolita. Brzo se apsorbira nakon oralnog unosa, podložan je opsežnom prvom prolasku kroz jetru. Najviša koncentracija postiže se nakon 2 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost je manja od 5 %. Veže se na proteine plazme više od 95 %. Prolazi krvno-moždanu barijeru i placentu. Metabolizira se najviše putem CYP3A4 u aktivnu hidroksi kiselinu. Vrijeme poluživota lovastatina je 0,5 - 3 sata, a aktivnih metabolita 1 do 2 sata. Izlučuje se fecesom 83 % i urinom 10 % (8, 9).

### 3.2. ATORVASTATIN

Atorvastatin se brzo apsorbira nakon oralnog unosa te postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi već nakon 1-2 sata. Obim apsorpcije povećava se proporcionalno sa dozom atorvastatina. Apsolutna biološka raspoloživost atorvastatina je približno 14 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze iznosi približno 30 %. Podliježe presistemskom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i metabolizmu prvog prolaska kroz jetru što ima za posljedicu nisku sistemska raspoloživost. Hrana smanjuje brzinu apsorpcije atorvastatina za približno 25 %, a obim apsorpcije za približno 9 %. Srednji volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litra (L). Atorvastatin se više od 98 % vezuje za proteine plazme. Atorvastatin se metabolizira u orto- i para-hidroksilirane derivate i razne produkte beta-oksidacije. Približno 70 % inhibitorne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze pripisuje se aktivnim metabolitima. Smatra se da se u jetri metabolizira prvenstveno putem CYP3A4. Atorvastatin je supstrat enzima CYP3A4, P-glikoproteina, SLCO1B1 te inhibitor P-glikoproteina i slabi inhibitor CYP3A4.

Atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju se putem žuči, hepatičkim i ekstrahepatičkim metabolizmom. Smatra se da lijek ne podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednji poluživot eliminacije u plazmi kod ljudi za atorvastatin iznosi približno 14 sati, a poluživot inhibitorne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita. Manje od 2 % uzete doze atorvastatina se javlja u urinu po oralnom unošenju (7, 8, 9).

### 3.3. SIMVASTAIN

Simvastatin je prolijek – inaktivan lakton koji se nakon oralne primjene u jetri hidrolizira u aktivne oblike: beta-hidroksi kiselinu i još četiri druga aktivna metabolita. Dobiva se polusinteski, iz fermentacijskog produkta plijesni *Aspergillus terreus*. Bioraspoloživost beta-hidroksi kiseline u krvotoku nakon oralne primjene simvastatina manja je od 5 % primijenjene doze. Najviša koncentracija aktivnih inhibitora u plazmi postiže se 1 do 2 sata nakon uzimanja simvastatina. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe na apsorpciju lijeka. Farmakokinetika jednokratnih i višekratnih doza simvastatina pokazala je da nema nakupljanja lijeka nakon višekratnoga doziranja. Više od 95 % simvastatina i njegovih aktivnih metabolita veže se za bjelančevine plazme. Simvastatin je supstrat CYP3A4. Glavni metaboliti simvastatina u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i još četiri druga aktivna metabolita. Nakon oralne primjene simvastatina u ljudi oko 13 % izlučilo se mokraćom i oko 60 % fecesom, unutar 96 sati. Količina pronađena u fecesu odgovara količini apsorbiranoga lijeka izlučenog putem žuči i neapsorbiranoga lijeka. Nakon intravenske primjene metabolita beta-hidroksi kiseline njegovo je poluvrijeme života u prosjeku iznosilo 1,9 sati. U prosjeku se samo 0,3 % intravenski primijenjene doze izlučilo mokraćom u obliku inhibitora (7, 8). Simvastatin snižava normalni i povišeni LDL kolesterol te značajno snižava apolipoprotein B. Osim toga, simvastatin umjereno povišuje lipoproteine visoke gustoće (HDL), HDL kolesterol i snižava trigliceride u plazmi (9).

Simvastatin hidroksi kiselinu u humanim jetrenim mikrosomima više od 80 % kataliziraju enzimi CYP3A4 i CYP3A5, dok se tek nešto manje od 20 % katalizira preko enzima CYP2C8. CYP2D6 i druge izoforme CYP enzima nisu uključene u hepatski metabolizam simvastatina (10).

### **3.4. FLUVASTATIN**

Nakon oralne primjene, najviša koncentracija se postiže za oko 1 sat. Njegova bioraspoloživost je oko 24 % nakon doze od 10 mg. Veže se na proteine plazme 98 %. Ako se koristi u terapijskim koncentracijama na vezenje fluvastatina za proteine plazme ne utječu varfarin, salicilna kiselina i gliburid. Fluvastatin se metabolizira u jetri najčešće preko CYP2C9 oko 75 % te 5 % preko CYP2C8 i 20 % preko CYP3A4. Fluvastatin ima dva enantiomera koja se metaboliziraju na sličan način. Nakon oralne primjene oko 90 % fluvastatina se izluči fecesom u obliku metabolita, manje od 2 % se izluči nepromijenjen fecesom, a 5 % oralne doze se izluči urinom. Vrijeme poluživota fluvastatina je 3 sata (7, 8, 9).



### 3.5. ROSUVASTATIN

Najviša koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20 %. Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL kolesterola. Volumen raspodjele rosuvastatina iznosi približno 134 L. Oko 90 % rosuvastatina veže se za bjelančevine plazme, uglavnom za albumin. Rosuvastatin se slabo metabolizira (otprilike 10 %). Ispitivanja metabolizma *in vitro* na ljudskim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću CYP-a. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metabolizam rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50 % manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Približno 90 % rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5 % se izluči u urinu nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi 19 sati i ne povećava se u većim dozama. Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA-reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP (OATP1B1). Taj je prijenosnik važan u eliminaciji rosuvastatina iz jetre. Rosuvastatin je također supstrat efluksnog transportera BCRP. Sustavna izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja (7, 8, 9).

### **3.6. PRAVASTATIN**

Najviša koncentracija u plazmi postiže se od jedan do jedan i pol sat nakon oralnog unosa. Prosječna oralna apsorpcija je 34 %, a bioraspoloživost 17 %. Uzima se bez obzira na obrok, jer iako hrana u gastrointestinalnom traktu smanjuje bioraspoloživost, učinkovitost ovog lijeka nije smanjena. Vrijeme poluživota je 1,8 sati. Više od 50 % pravastatina veže se na proteine plazme. Pravastatin podliježe opsežnom prvom prolazu kroz jetru. Oko 20 % oralno uzete doze izlučuje se urinom, a 70 % izlučuje se fecesom. Nakon intravenske primjene pravastatina, 47 % doze se izlučilo putem bubrega, a 53 % nerenalnim putem (8, 9).

### **3.7. PITAVASTATIN**

Nakon oralne apsorpcije postiže maksimalnu koncentraciju nakon 1 sat. Njegova bioraspoloživost je 51 %. Hrana ne utječe na djelotvornost lijeka. Veže se na proteine plazme više od 99 %. Volumen distribucije je 148 L. Njegov glavni metabolit je lakoton koji nastaje glukuronidacijom. Neznatno se metabolizira putem CYP2C9 i CYP2C8. Izlučuje se fecesom 79 % i urinom 15 %. Vrijeme poluživota je oko 12 sati. Pitavastatin se metabolizira glukuronidacijom. Pitavastatin je supstrat CYP2C9, a nema značajnijeg metabolizma putem CYP3A4. CYP3A4 je najčešći uzrok interakcija između statina i drugih lijekova. Zbog toga je pitavastatin lijek izbora za starije pacijente s politerapijom. Ciklosporin, rifampicin i eritromicin povećavaju koncentraciju pitavastatina u plazmi, pa se preporučuje izbjegavati ovu kombinaciju lijekova (8, 9).

#### **4. INTERAKCIJE STATINA S DRUGIM LIJEKOVIMA**

Interakcija je farmakološki ili klinički učinak kombinacije lijekova različit od očekivanog učinka monoterapije. Interakcije lijekova mogu biti farmakokinetičke, farmakodinamičke ili kombinirane. Zbog izlučivanja statina putem jetre enzimi iz porodice CYP-a igraju važnu ulogu u metabolizmu ove skupine lijekova. Kako se i neki drugi lijekovi metaboliziraju tim enzimskim sistemom, to može dovesti do klinički značajne interakcije statina i nekih drugih lijekova kao što su ciklosporin, eritromicin, itraconazol, ketokonazol, inhibitori HIV proteaze. I sami statini se metaboliziraju do različitog stupnja i neki od njih imaju aktivne metabolite. CYP3A porodica metabolizira lovastatin, simvastatin i atorvastatin, CYP2C9 metabolizira fluvastatin, dok pravastatin, rosuvastatin i pitavastatin nemaju značajan metabolizam putem CYP porodice enzima. Cerivastatin, lijek koji je povučen zbog ozbiljnih nuspojava, metabolizira se putem enzima CYP2C9 i CYP2C8. Statini su i supstrati P-glikoproteina, prijenosnika lijekova koji se nalazi u tankom crijevu i koji može utjecati na njihovu oralnu bioraspoloživost. U kliničkoj praksi rizik od ozbiljnih interakcija koje uzrokuju miopatiju je povećan ako je metabolizam statina značajno inhibiran. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize prilikom istovremene primjene lovastatina i ciklosporina, koji je potentan inhibitor enzima CYP3A4 i P-glikoproteina. Iako svi statini donekle stupaju u interakciju s ciklosporinom, u praksi se najčešće primjenjuje kombinacija fluvastatina i ciklosporina, jer se fluvastatin metabolizira putem CYP2C9, a ciklosporin putem CYP3A4. Prilikom istovremene primjene 80 mg fluvastatina i ciklosporina, primjećen je veći udio interakcija, pa se kod ove kombinacije lijekova preporučuje primjena nižih početnih doza fluvastatina.

Itrakonazol najmanje 10 puta povećava izloženost simvastatinu i njegovim aktivnim metabolitima. Također postoji farmakodinamička interakcija koja povećava rizik od miopatije prilikom istovremene primjene statina i fibrata ili statina i nikotinske kiseline. To se naročito povezuje s kombinacijom cerivastatina i gemfibrozila. Kolestiramin i kolestipol, smanjuju učinkovitost statina jer ih vežu na sebe u probavnom u traktu i time reduciraju njihovu koncentraciju u krvi. Ako se kolestiramin ili kolestipol moraju istovremeno davati sa statinima, interakcija se sprečava tako što se statini uzimaju 1 sat prije ili 4 sata poslije ovih lijekova. Statini mogu mijenjati koncentracije nekih drugih lijekova, kao što su varfarin i digoksin, što zahtjeva dodatano kliničko promatranje pacijenta zbog promijenjene učinkovitosti navedenih lijekova (11).

Istovremena primjena soka od grejpa i lovastatina, atorvastatina, simvastatina i drugih lijekova koji se metaboliziraju preko CYP3A4 može povećati rizik od nuspojava. Flavonoid naringin i furokumarin bergamotin iz soka grejpa su inhibitori CYP3A4 i zbog toga mogu povisiti koncentraciju navedenih lijekova u plazmi, a samim time i rizik od nuspojava (12).

Nekoliko membranskih transportera može utjecati na raspodjelu statina, npr. OATP1B1 poboljšava njihov unos u stanice jetre. Polimorfizam gena *SLCO1B1* (521T>C) koji kodira OATP1B1 značajno povećava koncentraciju kiselog oblika simvastatina u plazmi, umjereno povećava koncentraciju pravastatina, a nema značajan učinak na fluvastatin.

Aktivni inhibitori CYP3A, kao što su npr. itrakonazol i ritonavir, povećavaju i do 20 puta koncentracije u plazmi simvastatina, lovastatina i njihovih aktivnih kiselih oblika te povećavaju rizik od miotoksičnosti. Slabi ili umjereni inhibitori CYP3A kao što su verapamil, diltiazem ili sok od grejpa moraju su oprezno davati uz niske doze simvastatina i lovastatina. Jaki induktori CYP3A mogu značajno smanjiti koncentracije u plazmi simvastatina i simvastatin kiseline, a vjerojatno i lovastatina i lovastatin kiseline. Iako se fluvastatin metabolizira preko CYP2C9, njegova koncentracija se mijenja manje od dva puta uz inhibitore ili induktore CYP2C9. Koncentracija pravastatina u plazmi nije značajnije promijenjena pod utjecajem inhibitora i induktora CYP enzima. Ciklosporin inhibira CYP3A, P-glikoprotein i OATP1B1. Gemfibrozil i njegovi glukuronidi inhibiraju CYP2C8 i OATP1B1. Ciklosporin i gemfibrozil povećavaju koncentracije statina u plazmi i povećavaju rizik od miotoksičnosti, pritom fluvastatin ima najmanji rizik u odnosu na ostale statine. Inhibitori OATP1B1 smanjuju omjer koristi i rizika za simvastatin, lovastatin i pravastatin interferirajući s ulaskom njihovih aktivnih kiselih oblika u stanice jetre.

Poznavanje razlike u farmakokinetici i potencijalne interakcije različitih statina pomaže u njihovom terapijskom odabiru. Na farmakokinetičkoj osnovi, fluvastatin i pravastatin bili bi bolji terapijski izbor od simvastatina i lovastatina (13). Poznavanje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih osobina statina trebalo bi doprinijeti smanjenju broja interakcija.

## **5. NUSPOJAVE STATINA**

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u terapijskoj dozi za pravu indikaciju. Ozbiljna nuspojava je svaka pojava koja je opasna po život, koja dovodi do hospitalizacije ili koja uzrokuje smrt. Ozbiljna nuspojava može dovesti do trajne ili znatne nesposobnosti te oštećenja fetusa (14).

Ozbiljna nuspojava koja je zabilježena kod primjene statina je rabdomioliza, koja može uzrokovati akutnu bubrežnu insuficijenciju i smrt.

Ovisno o lijeku koji se primjenjuje, nuspojave se javljaju s različitom učestalošću. Prema učestalosti pojavljivanja nuspojave se dijele na vrlo česte, česte, manje česte, rijetke, vrlo rijetke i one nepoznate učestalosti. U tablici 2. prikazane su nuspojave s obzirom na njihovu učestalost za lijekove iz skupine statina koji su registrirani u Republici Hrvatskoj (7).

Tablica 2. Nuspojave s obzirom na njihovu učestalost kod statina registriranih u Republici Hrvatskoj

Nuspojave:	atorvastatin	simvastatin	fluvastatin	rosuvastatin
vrlo česte ( $\geq 1/10$ )				
Česte ( $\geq 1/100, < 1/10$ );	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nazofarnigitis</li> <li>• faringolaringealna bol, epistaksa</li> <li>• zatvor, nadutost, dispepsija, mučnina, proljev</li> <li>• alergijske reakcije</li> <li>• poremećaji testova funkcije jetre, povišena kreatinin kinaza u krvi</li> <li>• hiperglikemija</li> <li>• mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, bol u leđima</li> <li>• glavobolja</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• nesanica</li> <li>• glavobolja</li> <li>• dispepsija, abdominalni bolovi, mučnina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• glavobolja, omaglica</li> <li>• opstipacija, mučnina, bol u abdomenu</li> <li>• mialgija</li> <li>• astenija</li> </ul>
manje česte ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tinitus</li> <li>• zamagljen vid</li> <li>• povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu trbuha, eruktacija, pankreatitis</li> <li>• opće slabost, astenija, bolovi u prsima, periferni edem, umor, pireksija</li> <li>• hepatitis</li> <li>• urin pozitivan na prisutnost leukocita</li> <li>• hipoglikemija, povećanje tjelesne mase, anoreksija</li> <li>• bol u vratu, mišićni umor</li> <li>• omaglica, parestezije, hipoestezija, disgeuzija, amnezija</li> <li>• noćne more, nesanica</li> <li>• urtikarija, osip, svrbež, alopecija</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• pruritus, osip i urtikarija</li> </ul>

<b>Nuspojave:</b>	<b>atorvastatin</b>	<b>simvastatin</b>	<b>fluvastatin</b>	<b>rosuvastatin</b>
<b>rijetke</b> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>trombocitopenija</li> <li>smetnje vida</li> <li>kolestaza</li> <li>miopatija, miozitis, rabdomioliza, tendonopatija, ponekad komplicirana rupturom</li> <li>periferna neuropatija</li> <li>angioneurotski edem, bulozni osipi (uključujući multiformni eritem, Stevens Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>anemija</li> <li>glavobolja, parestezija, omaglica, periferna neuropatija</li> <li>konstipacija, bol u trbuhu, flatulencija, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, Pankreatitis</li> <li>hepatitis/žutica</li> <li>osip, pruritus, alopecija</li> <li>miopatija, miozitis, mialgija, grčevi u mišićima</li> <li>rabdomioliza sa ili bez akutnog zatajenja bubrega</li> <li>astenija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcije preosjetljivosti kao što su osip, urtikarija</li> <li>mialgija, mišićna slabost i miopatija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem</li> <li>pankreatitis</li> <li>miopatija, miozitis i rabdomioliza</li> <li>povećane vrijednosti transaminaza</li> </ul>
<b>vrlo rijetke</b> ( $< 1/10.000$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>gubitak sluha</li> <li>zatajenje jetre</li> <li>anafilaksija</li> <li>ginekomastija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nesanica</li> <li>poteškoće s pamćenjem</li> <li>zatajenje jetre s ili bez smrtnog ishoda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>trombocitopenija</li> <li>anafilaktična reakcija</li> <li>parestezije, diestezija, hipostezija koje su povezane i s primarnim hiperlipidemijskim poremećajima</li> <li>vaskulitis</li> <li>pankreatitis</li> <li>hepatitis</li> <li>druge kožne reakcije (npr. ekcem, dermatitis, bulozni egzantem), edem lica, angioedem</li> <li>miozitis, rabdomioliza i reakcije nalik na „lupus erythematosus“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>polineuropatija, gubitak pamćenja</li> <li>žutica, hepatitis</li> <li>artralgija</li> <li>hematurija</li> </ul>



<b>Nuspojave:</b>	<b>atorvastatin</b>	<b>simvastatin</b>	<b>fluvastatin</b>	<b>rosuvastatin</b>
nepoznate učestalosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gubitak pamćenja, seksualne poteškoće</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intersticijska bolest pluća</li> <li>• depresija</li> <li>• tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom</li> <li>• erekcijska disfunkcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poremećaji spavanja, uključujući nesanicu i noćne more.</li> <li>• gubitak pamćenja</li> <li>• seksualna disfunkcija</li> <li>• depresija</li> <li>• izolirani slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice kod dugotrajnog liječenja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kašalj</li> <li>• dispneja</li> <li>• proljev</li> <li>• Stevens-Johnsonov sindrom</li> <li>• edem</li> </ul>

Miotoksičnost i hepatotoksičnost su među najčešće prijavljenim nuspojavama inhibitora HMG-CoA-reduktaze. Faktori rizika koji mogu dovesti do miopatije i rabdomiolize uzrokovane statinima su visoke doze statina, interakcije lijekova, dob, postojanje drugih bolesti, hipotiroidizam te neke nasljedne bolesti mišića. Prije uvođenja terapije statinima važno je da pacijent i liječnik porazgovaraju o prednostima i rizicima koju nosi ova terapija, o koristi koju donosi smanjivanje aterosklerotsko-kardiovaskularnog rizika, o nuspojavama statina i njihovim interakcijama s drugim lijekovima. Terapija statinima može povećati mogućnost nastanka dijabetesa kod osoba s rizičnim faktorima za nastanak dijabetesa kao što su prekomjerna tjelesna težina, dob, obiteljsko nasljeđe, etnička pripadnost, rasa (15).

Statini se ne preporučuju trudnicama i dojiljama te prema FDA kategoriji rizika u trudnoći nose oznaku X. Oznaka X znači da su studije na životinjama i ženama pokazale teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom. Inhibitori HMG-CoA-reduktaze smanjuju sintezu kolesterola i drugih biološki aktivnih tvari nastalih iz kolesterola te mogu oštetiti fetus tijekom primjene u trudnoći. Rizik primjene ove skupine lijekova ne opravdava bilo koju moguću korist, a su kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi.

Mirošević Skvrce i suradnici analizirali su sve nuspojave statina prijavljene HALMED-u u razdoblju od ožujka 2005. godine do 31.12.2008. godine. U tom razdoblju prijavljeno je 136 slučajeva sa 154 nuspojave uzrokovane statinima. Tada su u Republici Hrvatskoj bili registrirani simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin i lovastatin, dok rosuvastatin još nije bio na tržištu. Prijavljene su nuspojave za najčešće propisivane statine, čije su prosječne doze iznosile: simvastatin 22,4 mg, atorvastatin 18,6 mg te fluvastatin 75,9 mg. Najveći broj nuspojava bio je uzrokovan miotoksičnošću statina (35,1 %), djelovanjem na gastrointestinalni sustav (19,5 %) i hepatotoksičnošću statina (11 %). Interakcije lijekova bile su uzrok 12 % svih prijavljenih nuspojava statina, pri čemu je većina interakcija bila na farmakokinetičkoj razini i za posljedicu je imala miotoksičnost u 68,8 % slučajeva. Većina nuspojava nastala je u prvoj godini liječenja, gdje je prosječan broj dana primjene statina iznosio 138,9 dana, prosječna dob bolesnika je bila 61,5 godina te su to u 68,4 % slučajeva bile žene. Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 25,7 % slučajeva, gdje je nakon prestanka uzimanja lijeka u 67 % pacijenata uslijedio oporavak bez posljedica (16).

## 6. GENSKI POLIMORFIZMI

Farmakogenetski polimorfizam predstavlja monogeno nasljeđivanje uzrokovano prisustvom više od jednog alela na istom lokusu i više od jednog fenotipa pri čemu je frekvencija najrjeđeg alela veća od 1 %. Varijacije u DNA sekvencijama mogu nastati u vidu insercija ili delecija nukleotida, multiplih kopija genskih sekvencija ili jednonukleotidnih polimorfizama (SNP). Otprilike 1 na 1000 baza unutar ljudskog genoma pokazuje varijacije.

SNP je polimorfizam jednog nukleotida u kojem je jedan od četiri nukleotida (adenin (A), timin (T), citozin (C) ili gvanin (G)) zamijenjen drugim. Jednonukleotidni polimorfizmi uzrokuju promjenu sekvencije DNA. U ljudskom genomu ima oko 15 milijuna SNP-a, od kojih 50 000 do 100 000 može promijeniti funkciju ili izražaj gena. SNP-ovi obično obuhvaćaju oba alela te se pojavljuju u kodirajućim i nekodirajućim regijama DNA.

Razlikujemo dva tipa SNP-ova u kodirajućoj regiji za proteine, a to su sinonimni i nesinonimni. Sinonimni SNP-ovi ne utječu na strukturu proteinske sekvencije, dok nesinonimni SNP-ovi mijenjaju redoslijed aminokiselina u proteinu koji se sintetizira. Postoje još i pogrešno smislene mutacije (engl. missense) i besmislene mutacije (engl. nonsense). Missense se javljaju u kodirajućem dijelu gena i znače ugradnju neke druge, pogrešne, aminokiseline u proteinski produkt, a nonsense znači pojavu preuranjenog stop kodona. Nonsense mutacijom se kodon pretvara u stop kodon i na taj način uzrokuje prerani završetak translacije proteina.

Ukoliko su genske varijacije vezane za proteine koji predstavljaju receptore za lijekove, koji sudjeluju u metabolizmu lijekova ili su uključeni u transport lijekova, one mogu utjecati na učinkovitost lijekova. Takve genske varijacije mogu utjecati na učinak lijeka, tako da ga pojačaju, da ga smanje ili da ostane nepromijenjen.

Ako je interakcija ili promijenjen učinak lijeka posljedica samo jednog aberantnog gena ona se naziva monogenetska i relativno lako se prepoznaje i dijagnosticira. Monogenetska svojstva uobičajeno se dijele u dvije ili tri fenotipske skupine, kao što su npr. spori, brzi i vrlo brzi metabolizatori. Promjene na određenom mjestu u genetskom zapisu otkrivamo pomoću asocijacijskih studija, koje uspoređuju genetski zapis većeg broja oboljelih osoba s genetskim zapisom zdravih osoba. Genski polimorfizam koji se češće pojavljuje kod oboljelih nego kod zdravih osoba povezujemo s većom vjerojatnošću za nastanak bolesti ili promjena nekih osobina.

Najčešće više gena utječe na nastanak neke neočekivane farmakološke interakcije lijekova. To se naziva poligenski model nasljeđivanja i njega je teže otkriti i razlikovati, jer različiti vanjski čimbenici mogu uzrokovati slične promjene. Zbog toga kada se na određenoj grupi ispitanika testiraju osobine kontrolirane s više gena, interakcije genetskih i vanjskih čimbenika najčešće rezultiraju statistički normalnom ili kontinuiranom raspodjelom učinkovitosti lijeka.

Iako je pronađeno mnogo različitih genskih polimorfizama, samo nekolicina njih utječu na metaboličke enzime, receptore i transportere. Većina izvedenih studija su asocijacijske studije na malom broju ispitanika, koje imaju svoju vrijednost u otkrivanju genskih varijacija koje bi mogle biti važne za kliničku praksu. No njihov nedostatak je mali broj ispitanika i potrebno ih je ponoviti na većem broju ispitanika da bi se mogli njihovi rezultati primijeniti na široj populaciji. Osim nekih genskih polimorfizmama, većina do sada pronađenih nemaju svoju potvrdu u kliničkoj praksi.

Prema metabolizmu i sposobnosti biotransformacije lijekova genski polimorfizam se očituje se kroz spore, brze i vrlo brze metabolizatore. Fenotip sporih metabolizatora (engl. poor metabolizers - PM) nasljeđuje se monogenetski kao autosomno-recesivna osobina i ima za posljedicu potpuno odsustvo enzima ili umanjenu aktivnost i količinu određenog enzima. PM ne mogu metabolizirati lijekove u punom opsegu, pa se kao posljedica toga javljaju neželjeni i toksični učinci primjenjenog lijeka. Ako terapijski učinak očekujemo od metabolita lijeka, lijek neće djelovati zbog navedenih razloga.

Fenotip vrlo brzih metabolizatora (engl. ultrarapid metabolizers - UM) posljedica je prisustva duplikacije gena, što rezultira ekspresijom veće količine enzima. Zbog nemogućnosti postizanja terapijskih koncentracija lijeka u plazmi, dolazi do visoke koncentracije metabolita lijeka i toksičnosti lijeka.

Brzi metabolizatori (engl. extensive metabolizers - EM) najčešći su fenotip i predstavljaju standard za doziranje lijekova. Oni su homozigoti ili heterozigoti za alel koji kodira funkcionalni enzim za metabolizam lijeka i o tome ovisi njihova metabolička sposobnost.

Srednje brzi metabolizator (engl. intermediate metabolizer - IM) je prijelazni oblik s jednim funkcionalnim i drugim mutiranim alelom.

Metabolički kapacitet neke osobe može se odrediti fenotipizacijom i genotipizacijom.

Fenotipizacijom se određuje individualni metabolički kapacitet, koji se može mijenjati tijekom vremena kao posljedica neke bolesti ili istovremene primjene više lijekova. Kod fenotipizacije se mjeri koncentracija supstance i njenog glavnog metabolita u urinu, plazmi ili slini nakon jednokratne primjene probnog lijeka, a odnos izmjerenih koncentracija predstavlja mjeru enzimske aktivnosti i stvarni metabolički kapacitet osobe u trenutku

ispitivanja. Za ova ispitivanja se najčešće koristi HPLC (engl. high performance liquid chromatography) i druge slične metode.

Genotipizacijom se određuju alelne varijante gena koji kodira određeni polimorfni enzim. Za analizu uzoraka DNA koriste se različite tehnike iz domene molekularne biologije, kao što su npr. PCR (engl. polymerase chain reaction) i RFLP (engl. restriction fragment length polymorphism). Genotip se ne mijenja tijekom vremena tj. on ostaje isti (17).

OMIM baza podataka opisuje povezanost između polimorfizama i bolesti, a GWAS Central omogućava korisnicima da vizualno ispituju podatke o asocijaciji na nivou jedne ili više asocijacijskih studija širom genoma.

## 7. POLIMORFIZAM METABOLIČKIH ENZIMA

### 7.1. POLIMORFIZAM ENZIMA HMG-CoA-REDUKTAZE

Gen *HMGCR* kodira enzim HMG-CoA-reduktazu. Taj enzim katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, što je važan korak u sintezi kolesterola. Statini inhibiraju ovaj enzim na način da zauzmu vezujuće mjesto na enzimu i na taj način blokiraju interakcije s drugim supstratima. Kao posljedica inhibicije ovog enzima povećava se ekspersija LDL receptora i uklanjanje LDL čestica iz plazme.

Chasman i suradnici proučavali su utjecaj genskih varijacija na promjene ukupnog, LDL i HDL kolesterola kod 1536 ispitanika koji su tijekom 24 tjedna uzimala 40 mg pravastatina dnevno. Ispitanici su bili dio PRINCE studije. Analizom 148 SNP-ova na 10 gena za koje se zna da su uključeni u sintezu, apsorpciju i transport kolesterola te metabolizam statina, pronašli su 2 zajednička i usko povezana polimorfizma na genu *HMGCR*. To su SNP 12 i SNP 29. Oni su bili značajno povezani s smanjenjem ukupnog kolesterola za 22 % i smanjenjem LDL kolesterola za 19 %, nakon terapije pravastatinom. Ovom studijom nije razjašnjen na koji način utječu ove genske varijacije na djelotvornost pravastatina. Neke od pretpostavki su da djeluju promjenom aktivnosti i ekspresije gena te na vezanje lijeka (18, 19).

Medina i suradnici su proučavali utjecaj genetskih faktora na varijacije u terapijskom odgovoru na statine. U CAP studiji (engl. Cholesterol and Pharmacogenetics study) sudjelovalo je 326 crnaca i 596 bijelaca koji su tijekom 6 tjedana uzimali 40 mg simvastatina dnevno. Dva SNP-a, SNP 29 (rs17238540) i SNP 12 (rs17244841), su povezana sa značajnom promjenom u razinama LDL kolesterola. Nositelji SNP na genu *HMGCR* (rs6453131) imali su značajno više vrijednosti apolipoproteina B u usporedbi s neneosicima.



Nije pronađena značajnija veza između polimorfizama gena *HMGCR* i promjena ukupnog kolesterola, triglicerida i HDL kolesterola. Također su utvrdili da je haplotip H7, definiran alelima SNP 12 (rs17244841), SNP 29 (rs17238540) i SNP 20144(rs3846662), povezan sa značajno smanjenim vrijednostima LDL kolesterola u cijeloj grupi ispitanika i među crncima, dok među bijelcima nije zabilježena značajnija razlika. Haplotip je kombinacija alela ili sljedova DNA koja se nasljeđuje kao cjelina, tj. određena kombinacija blisko povezanih gena na kromosomu naslijeđenih od jednog roditelja (20).

Enzim HMG-CoA-reduktaza podložna je prekrajanju (engl. splicing) na ekonu 13, koji kodira mjesto vezanja statina na enzim. Rezultat toga je izoforma HMGCRv1, koja pokazuje promjenjenu enzimatsku aktivnost i smanjenu osjetljivost na statine u odnosu na klasičnu izoformu (21). Heterozigoti G alela na genu *HMGCR* (rs17238540) lošije reagiraju na terapiju statinima u smislu sniženja ukupnog kolesterola i triglicerida (22).

## 7.2. POLIMORFIZAM CITOKROM P450 PORODICE ENZIMA

Jedna od najvažnijih i najistraživanijih porodica enzima su CYP enzimi koji sudjeluju u metabolizmu endogenih i egzogenih spojeva. Ovi enzimi kataliziraju oko 90 % svih oksidativnih reakcija I faze. Nađeni su u većini tkiva i organa, a najistraženiji su u stanicama jetre, gdje je i zabilježena njihova najveća aktivnost. Značaj katalitičkoga učinka ovih enzima jest činjenica da svaka tvar iz okoliša može biti supstrat, induktor ili inhibitor jednoga ili više enzima iz ove grupe. Projektom ljudskoga genoma identificirano je 115 različitih *CYP* gena i 57 funkcionalnih CYP enzima, koji su klasificirani u 18 porodica i 44 potporodice. Smatra se da samo nekoliko funkcionalnih CYP enzima (1A2, 2E1, 3A4, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A5) katalizira oko 90-95 % reakcija u kojima kao supstrati učestvuju lijekovi. Svaki od navedenih enzima može imati nekoliko genskih polimorfizama.

Svrha metabolizma lijeka je da se poveća njegova topljivost u vodi te tako poboljša njegovo izlučivanje iz tijela. Postoje tri vrste biotransformacijskih reakcija uključenih u metabolizam lijekova i drugih egzogenih spojeva, a to su oksidacijsko-redukcijske reakcije, reakcije hidrolize i konjugacija. Većina enzima koji sudjeluju u pretvorbi lijekova su smješteni u jetri te je zbog toga jetra iznimno važna za metabolizam većine lijekova i potrebno je uvijek procijeniti funkciju jetre prije davanja nekoga lijeka koji se opsežno metabolizira. Osim jetre biotransformacija lijekova odvija se na drugim lokacijama u tijelu kao što su crijeva, pluća i plazma.

### 7.2.1. CYP3A5

Primjer poligenetskog modela nasljeđivanja uočio se kod CYP3A porodice enzima. Enzim CYP3A5 vrlo često dolazi u polimorfnom obliku i to kod 10-20 % bijelaca, 33 % Japanaca i 55 % Afroamerikanaca. Oko 75 % bijelaca i oko 50 % crnaca imaju genetsku nemogućnost ekspresije funkcionalnog CYP3A5 enzima. Nedostatak funkcionalnoga CYP3A5 enzima ne mora biti vidljiv, jer se mnogi lijekovi osim preko enzima CYP3A5 metaboliziraju i preko enzima CYP3A4. Uzrok ovom genskom polimorfizmu je SNP na intronu 3 gena *CYP3A5* (*CYP3A5\*3*). Postojanje ovoga dvojnoga puta metabolizma djelomično prikriva kliničke posljedice genskoga polimorfizma enzima CYP3A5, ali i doprinosi velikom rasponu aktivnosti CYP3A porodice enzima kod ljudi. Osobe s barem jednim *CYP3A5\*1* alelom imaju velike količine CYP3A5 enzima. Polimorfizmi na genima *CYP3A5\*3* i *CYP3A5\*6* rezultiraju nedostatkom enzima CYP3A5 u tkivima. Enzim CYP3A5 ima jaču ekspresiju u stanicama jetre crnaca i ona iznosi oko 60 %, za razliku od bijelaca gdje je ona oko 33 %. Polimorfizam CYP3A5 enzima mogao bi biti važan faktor za predviđanje interindividualnih i rasnih razlika u odgovoru na lijekove koji se metaboliziraju ovim putem (23). *CYP3A5\*3* alel je povezan sa smanjenim terapijskim odgovorom na atorvastatin. Alel *CYP3A5\*3* javlja se kod 50 % Afroamerikanaca i 90 % bijelaca. Nositelji *CYP3A5\*3/\*3* alela imaju vrlo malo enzima CYP3A5 u jetri i njegova katalitička sposobnost je reducirana (24).

Opisano je nekoliko genskih polimorfizama (*CYP3A5\*5*, *CYP3A5\*6*, *CYP3A5\*7*) koji imaju nisku frekvenciju alela i njihova funkcionalna važnost nije još razjašnjena. Enzim CYP3A5 je primarno ekstrahepatička izoforma CYP3A porodice enzima i pretpostavlja se da bi polimorfizmi ovog enzima mogli utjecati na razvoj bolesti i metabolizam endogenih steroida i ksenobiotika u plućima, bubregu, prostati, dojčkama i leukocitima (25).

### 7.2.2. CYP3A4

Enzimi CYP3A4 i CYP3A5 su dominantni enzimi u jetri, pri čemu je CYP3A4 dominantan kod bijelaca, a CYP3A5 kod crnaca. Ova se dva enzima preklapaju u afinitetu za lijekove, svoje supstrate. Enzim CYP3A4 je odgovoran za metabolizam 50-60 % svih lijekova. Pronađeno je više od 30 polimorfizama na *CYP3A4* genu. Varijante u kodirajućim regijama *CYP3A4* gena imaju frekvenciju alela <5 % i dolaze u heterozigotnom obliku s alelom divljega tipa. Ovi polimorfizmi mogu doprinijeti interindividualnim razlikama u metabolizmu lijekova putem CYP3A4, ali je to malo vjerojatno zbog niske frekvencije alela i ograničenjima u ekspresiji i katalitičkoj aktivnosti enzima. Najučestaliji polimorfizam je *CYP3A4\*1B*, koji se javlja u 0 % Kineza i Japanaca te 45 % Afroamerikanaca. U studijama nije dokazana povezanost između polimorfizma *CYP3A4\*1B* i promjena u metabolizmu lijekova (25).

Rezultati studija koje su istraživale povezanosti između polimorfizma *CYP3A4\*1B* i sigurnosti i učinkovitosti terapije simvastatinom i atorvastatinom su kontradiktorni. Fiegenbaum i suradnici pokazali su da promotorski polimorfizam *CYP3A4\*1B* nema utjecaja na jetrenu ekspresiju enzima CYP3A4, dok njegov utjecaj na oralnu bioraspoloživost statina u tankom crijevu još treba istražiti (26). Rezultati studija koje su istraživale povezanost između polimorfizma *CYP3A4\*3* i statina supstrata CYP3A4 na sniženje lipida, također su kontradiktorni, pri čemu su pokazane snižene, povišene ili nepromijenjene vrijednosti (27). U nekoliko studija utvrđena je povezanost ovoga polimorfizma s različitim bolestima kao što su rak prostate, sekundarna leukemija i rani pubertet.

Polimorfizam na genu *CYP3A4* mijenja aktivnost ovoga enzima za neke supstrate, dok za druge supstrate ta aktivnost ostaje nepromijenjena. Klinički fenotip mogao bi biti posljedica povezanosti *CYP3A4\*1B* i *CYP3A5\*3*. Danas je moguće odrediti koji pacijenti imaju funkcionalne *CYP3A4* i *CYP3A5* enzime, ali klinička važnost ovih genskih varijacija za lijekove koji se metaboliziraju putem *CYP3A* porodice enzima nije do kraja razjašnjena (28, 29).

Wang i suradnici pokazali su da bi SNP na intronu 6 (rs35599367, C>T) mogao značajno utjecati na ekspresiju enzima *CYP3A4*. U studiji na 235 pacijenata koji su uzimali atorvastatin, simvastatin ili lovastatin, nositelji T alela trebali su značajnije nižu dozu statina u odnosu na osobe koje nisu bili nositelji T alela. Također nositelji C/C genotipa imali su 1,7 puta veću aktivnost enzima *CYP3A4* u odnosu na nositelji C/T genotipa i 2,5 puta veću aktivnost enzima u odnosu na T/T genotip (30).

Simvastatin, atorvastatin i lovastatin se metaboliziraju putem enzima *CYP3A4*, te mogu nastati interakcije prilikom njihove istovremene primjene s lijekovima koji su ih inhibitori *CYP3A4* enzima kao što su ciklosporin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitori HIV proteaze, nefazodon, danazol, amiodaron, amlodipin, diltiazem, ranolazin, verapamil. Neželjena interakcija ovih statina može nastati i prilikom istovremena primjene ovih statina i soka od grejpa. Induktori *CYP3A4* enzima su rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, gospina trava.

Interakcije između statina i lijekova inhibitora *CYP3A4* enzima mogu biti izraženije kod osoba koje zbog genskog polimorfizma imaju smanjenu aktivnost ovog enzima. Zbog toga se kombinacije ovih lijekova trebaju dodatno pratiti i ako je potrebno smanjiti doziranje.

XQ i suradnici u svojoj studiji su istraživali da li inhibitori protonske pumpe (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol i rabeprazol) imaju inhibitorni učinak na enzime CYP2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 te postoji li mogućnost interakcija inhibitora protonske pumpe kod istovremene primjene s drugim lijekovima koji se metaboliziraju ovim enzimima. Pokazali su da inhibitori protonske pumpe imaju inhibicijski učinak na enzime CYP2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 te da postoji mogućnost interakcija (31).

U prikazu slučaja sedamdesetpetogodišnjega pacijenta s dijagnozom rabdomiolize Marušić i suradnici pokazali su da istovremena primjena atorvastatina i pantoprazola može povisiti koncentraciju atorvastatina u plazmi, a time i uzrokovati nuspojave. Utvrđeno je da je pacijent bio homozigot za *CYP2C19*\*2 alel, a samim time i spori metabolizator. Glavni metabolički put pantoprazola odvija se preko CYP2C19, a kako je on bio usporen, povišena koncentracija pantoprazola vjerojatno su inhibirale enzim CYP3A4 i dovele do rabdomiolize uzrokovane atorvastatinom (32).

### 7.2.3. CYP2C9

Fluvastatin se u mikrosomima ljudskih jetrenih stanica metabolizira na 3 metabolita: 5-hidroksi-fluvastatin, 6-hidroksi-fluvastatin i N-deisopropil-fluvastatin. 95 % doze izlučuje se putem fecesa od kojih 60 % čine gore navedeni metaboliti. Nije pronađena razlika u metabolizmu fluvastatina između alela CYP2C9R144 i CYP2C9C144, što ukazuje na odsutnost polimorfizma kod ovih alela. Enzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2E1 i CYP3A5 nisu katalizirali mjerljive količine ovih metabolita. Fischer i suradnici su pokazali da 50-80 % metabolizma fluvastatina ide preko CYP2C9 i da metabolizam fluvastatina uključuje još nekoliko enzima iz porodice CYP-a. Zbog toga lijek koji se daje istovremeno s fluvastatinom samo će djelomično reducirati metabolički klirens fluvastatina i očekuje se minimalna vjerojatnost ozbiljnih metaboličkih reakcija drugih lijekova s fluvastatinom (33).

Kako se fluvastatin uglavnom metabolizira putem enzima CYP2C9, prilikom istovremene primjene fluvastatina i inhibitora CYP2C9 mogu nastati neželjene interakcije. Zabilježene su interakcije fluvastatina s flukonazolom te fluvastatina i rifampicina, pri čemu je bioraspoloživost fluvastatina bila smanjena za 50 %.

*CYP2C9* gen je izrazito polimorfan gen. Opisano više od 50 polimorfizama ovog gena, a neki od njih su povezani i sa smanjenom aktivnošću enzima CYP2C9. Enzim CYP2C9 nalazimo uglavnom u jetri, gdje zauzima oko 20 % ukupnog sadržaja jetrenih enzima i po razini ekspresije drugi je po redu odmah iza CYP3A4. Oko 15-20 % svih lijekova koji prolaze prvu fazu metabolizma metaboliziraju se putem enzima CYP2C9. Najčešće su ispitivani polimorfizmi *CYP2C9\*2* (rs1799853) i *CYP2C9\*3* (rs10579109) koji se od divljeg tipa *CYP2C9\*1* razlikuju u zamjeni jednoga nukleotida i koji dovode do sporog metaboličkog fenotipa. Ovi polimorfizmi imaju značajno veću učestalost u bjelačkoj

populaciji u odnosu na afričku i azijsku populaciju. Učestalost sporih metabolizatora koji su homozigotni nositelji varijantnih alela u bjelačkoj populaciji je 3-5 %. Nositelji genotipa *CYP2C9*\*2/\*2 ili \*3/\*3 imaju najizraženiji utjecaj na farmakokinetiku i metabolizam lijeka. Nositelji alela *CYP2C9*\*3 imaju za većinu supstrata i do 50 % snižen klirens u odnosu na divlji tip (34).

Na učinkovitost oralnih antikoagulanasa, nesteroidnih protuupalnih lijekova, oralnih hipoglikemika, statina i mnogih drugih lijekova utječe polimorfizam enzima *CYP2C9*. Studije na pacijentima i zdravim volonterima pokazale su do 10 puta veće razlike u farmakokinetičkim parametrima kao posljedicu polimorfizma *CYP2C9*.

Na varijabilnost enzimске aktivnosti enzima *CYP2C9*, osim genskog polimorfizma, mogu utjecati i čimbenici iz okoliša. Enzim *CYP2C9* induciraju ligandi za CAR (konstitutivni androstan receptor), PXR (receptor za pregnan X), i GR (element koji odgovara na glukokortikoide) preko različitih elemenata u promotorskoj regiji, a inhibiraju ga oralni kontraceptivi (35). Neki od lijekova koji inhibiraju enzim *CYP2C9* su amiodaron, klopidogetrel, disulfiram, flukonazol, mikokanzol, vorikonazol, fluorouracil, imatinib, metronidazol, fenitoin, sulfometoksazol, sulfafenazon, valproična kiselina. Rifampicin i barbiturati su lijekovi koji induciraju enzim *CYP2C9*.



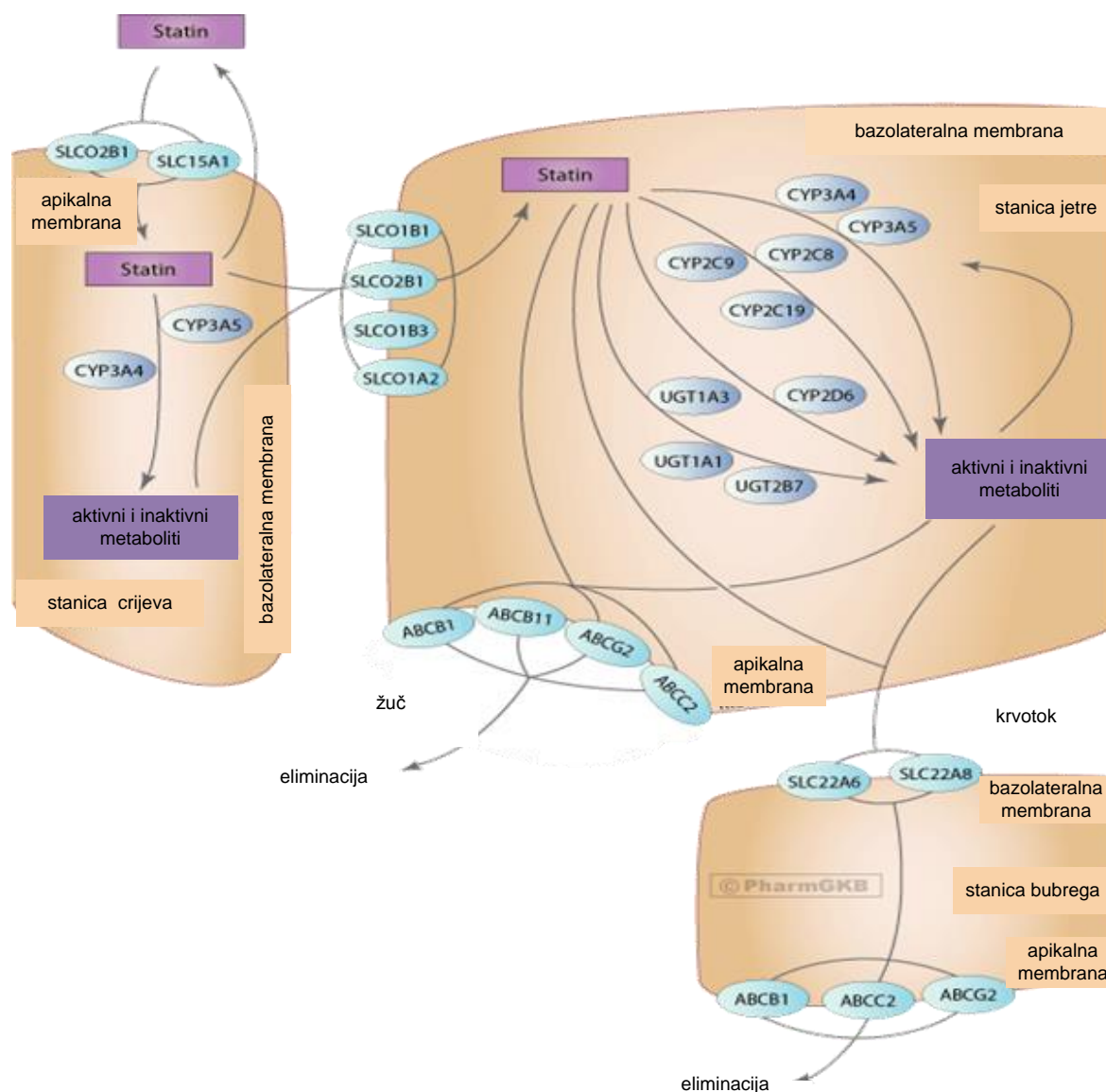
#### 7.2.4. CYP2C8

Preko enzima CYP2C8 metabolizira se više od 60 lijekova, pri čemu je on glavni metabolički put za paklitaksel, amiodiakin, troglitazon, amiodaron, verapamil, imatinib, loperamid, montelukast, torasemid, pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon i ibuprofen, a ima sekundarnu ulogu u biotransformaciji cerivastatina i fluvastatina. Enzim CYP2C8 čini 7 % svih CYP enzima u jetri, a u puno manjoj mjeri nalazimo ga u bubrezima, nadbubrežnoj žlijezdi, mliječnoj žlijezdi, mozgu, jajnicima, maternici i dvanaesniku. Poznati inhibitori CYP2C8 su gemfibrozil, ketokonazol, montelukast, trimetoprim i kvercetin. Gemfibrozil je snažan ireverzibilan inhibitor CYP2C8, čak i u izrazito malim dozama kao što je desetina terapijske doze. Smatra se da na enzimatsku aktivnost CYP2C8 utječu CAR (konstitutivni androstan receptor), PXR (receptor za pregnan X) i GR (element koji odgovara na glukokortikoide) preko različitih elemenata u promotorskoj regiji (36).

*CYP2C8* gen nalazi se na kromosomu 10q24 u genskom klasteru CYP2C (centromera-CYP2C18-CYP2C19-CYP2C9-CYP2C8-telomera). Postoji povezanost između gena za *CYP2C8* i *CYP2C9*. Do danas je pronađeno više od 450 polimorfizama CYP2C8, a samo neki od tih polimorfizama utječu na metabolizam lijekova i aktivnost ovoga enzima. *CYP2C8\*1* ili *CYP2C8\*1A* alel je referenti alel ili alel divljeg tipa. Cerivastatin je lijek supstrat enzima CYP2C8 koji je 2001. godine povučen s tržišta zbog visoke incidencije rabdomiolize. Rijetki aleli *CYP2C8\*5*, *\*7* i *\*11* mogu uzrokovati gubitak funkcije enzima CYP2C8 te su nositelji ovih alela osjetljiviji na nuspojave prilikom primjene cerivastatina. Polimorfizam *CYP2C8\*5* pronađen je kod Japanaca kod kojih se javila rabdomioliza kao posljedica terapije cerivastatinom. Nije otkrivena povezanost između polimorfizma CYP2C8 i farmakokinetike fluvastatina ili miotoksičnosti uzrokovane simvastatinom.

### 7.2.5. CYP2D6

Enzim CYP2D6 uključen je u metabolizam oko 20 % svih lijekova. Pronađeno je više od 80 genskih polimorfizama CYP2D6. Najčešći aleli su *CYP2D6*\*3, \*4, \*5 i \*6, a osobe koje su homozigoti ovih alela u većini slučajeva su PM. Oko 25 % bijelaca ima *CYP2D6*\*4 alel. IM imaju samo jedan funkcionalni alel *CYP2D6*. Zbog usporenog metabolizma lijekova *CYP2D6*\*4 alel povezan je s većim rizikom od nastanka nuspojava statina. To se uglavnom odnosi na rosvastatin koji se manjim dijelom metabolizira putem enzima CYP2D6. Drugi statini ne podliježu ovom metaboličkom putu. Uz genski polimorfizam koji uzrokuje smanjenu aktivnost ovog enzima, na interakcije mogu utjecati i lijekovi koji su inhibitori ili induktori ovog enzima. Inhibitori enzima CYP2C9 su: fluoksetin, paroksetin, propafenon, cimetidin, metadon, metoprolol, kinidin, ranitidin, ritonavir. Induktori su deksametazon i rifampicin (37).



Slika 1. Geni uključeni u transport, metabolizam i izlučivanje statina, preuzeto i prilagođeno uz dopuštenje PharmGKB i sveučilišta Stanford, prema: Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2012;92(4): 414-417. (38)

#### Opis kratica na slici 1.

*CYP* geni  
(3A4, 3A5, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6)  
*SLCO* geni  
(1A2, 1B1, 1B3, 2B1)  
*UGT* geni  
(1A1, 1A3, 2B7)  
*SCL* geni  
(15A1, 22A6, 22A8)  
*ABCB1* gen  
*ABCC2* gen  
*ABCG2* gen

kodiraju različite enzime iz porodice citokrom P450

kodiraju različite organske anionske transportne polipeptide (OATP)

kodiraju različite enzime UDP-glukuronoziltransferaze

kodiraju različite SCL transportere

kodira P-glikoprotein

kodira MRP2

kodira BCRP

### 7.3. POLIMORFIZAM ENZIMA UDP-GLUKURONOSIL-TRANSFERAZE

Enzimi UDP-glukuronosil-transferaze kataliziraju metabolički proces glukuronidacije, kojim se male lipofilne molekule, kao što su bilirubin, steroidni hormoni, vitamini topljivi u mastima i lijekovi, pretvaraju u metabolite topljive u vodi koji se zatim izlučuju iz tijela. Geni koji kodiraju različite izoforme ovih enzima, podijeljeni su u dvije obitelji UGT1 i UGT2. Najistraživaniji gen *UGT1A1* kodira enzim koji katalizira konjugaciju visokoaktivnog metabolita irinotekana SN-38 u manje aktivan SN-38 glukuronid. Oko 10 % Afrikanaca, Sjevernoamerikanaca i Europljana je homozigotno za varijantu u promotorskoj regiji gena *UGT1A1* (*UGT1A1*\*28), što rezultira smanjenom glukuronidacijom irinotekana i povećava rizik za razvoj teške neutropenije pri standardnim dozama ovog lijeka. Taj je gen dio kompleksnoga lokusa koji kodira nekoliko UDP-glukuronosil-transferaza. Mutacije ovoga gena rezultiraju bolestima kao što su Crigler-Najjar sindrom tip I i II te Gilbertov sindrom.

Laktoni u odnosu na kiseli oblik statina su jači induktori toksičnosti. Laktoni mogu nastati glukuronidacijom preko UDP-glukuronosil-transferaze. U studiji je pokazano da za šest klinički relevantnih statina samo UGT1A1, 1A3 i 2B7 značajno pridonose njihovoj laktonizaciji. UGT1A3 ima najveći laktonizacijski kapacitet sa značajnim razlikama u stopama pretvorbe statina: pitavastatin >> atorvastatin > cerivastatin > lovastatin > rosuvastatin (simvastatin se ne pretvara u lakton). Polimorfizmi u regijama *UGT1A1*, *1A3* i *2B7* mogli bi pridonijeti miopatiji uzrokovnoj statinima. Poznavanje tih polimorfizama moglo bi koristiti za personalizaciju terapije statinima i poboljšanje njihove sigurnosti (39).

Iwuchukwu i sur. identificirali su promotorsku varijantu gena *UGT1A1* (rs2003569) koja se povezuje s učinkovitošću statina (40).

Delta-lakton atorvastatina je farmakološki inaktivan ali se povezuje s toksičnošću. U ovom istraživanju laktonizacija se povezuje s UGT1A3, a ne s UGT1A1. Iznenadjuće je da

formiranje laktona bilo značajno veće kod nositelja *UGT1A1*\*28, alela koji se povezivao sa smanjenom *UGT1A1* ekspresijom. Također Riedmaier i suradnici su pokazali da je nekoliko *UGT1A3* haplotipova povezano s pojačanom *UGT1A3* ekspersijom *in vitro*. Analizom farmakoknetičkih parametara atorvastatina i njegovih metabolita na genotipiziranim dobrovoljcima, potvrdili su da je laktonizacija atorvastatina pojačana kod nositelja *UGT1A3*\*2 *in vivo* (41).

## 8. POLIMORFIZAM PRIJENOSNIKA

Važnost membranskih prijenosnika ili transportera na farmakokinetiku lijekova značajnije je prepoznata tek tijekom posljednjeg desetljeća. Prijenosnici većim dijelom pripadaju porodici ABC (ATP binding cassette) koja ima 52 identificirana člana, a od tih članova samo 5 proteina ima veću ulogu u transportu od ostalih (P-glikoprotein, ABCG2/breast cancer resistance protein, MRP1-3). Ostali prijenosnici uključeni u transport lijekova su SLC (solute carrier protein), organski anionski i kationski transporter (OAT, OCT), transporteri za monoamine, monokarbonske kiseline i nukleozide. Spojevi iz okoliša mogu biti tim transporterima supstrati i utjecati na njihovu indukciju.

ABC proteini koji mogu uzrokovati rezistenciju na lijekove su P-glikoprotein (kodiran genom *ABCB1/MDR1*), MRP1 (multidrug resistance protein 1, kodiran genom *ABCC1*), MRP2 (kodiran genom *ABCC2*) i BCRP (breast cancer resistance protein, kodiran genom *ABCG2*). P-glikoprotein, MRP1, MRP2 i BCRP se nalaze na tkivima važnim za apsorpciju, kao što su pluća i crijevo, te metabolizam i eliminaciju, kao što su jetra i bubreg. Ovi transporteri imaju važnu ulogu u održavanju funkcije barijere kao npr. kod krvno-moždane barijere ili placent. Važnost ABC transportera je prepoznata zbog njihove mogućnosti da mijenjaju apsorpciju, distribuciju, metabolizam, izlučivanje i toksičnost različitih lijekova. Smatra se da se u nekim tkivima njihove funkcije preklapaju.

Pronađeno je više od 50 genskih polimorfizama za P-glikoprotein, a broj pronađenih SNP-ova za MRP1, MRP2, BCRP iz dana u dan raste. Za sada naše znanje o funkcionalnim posljedicama specifičnih polimorfizama je ograničeno i zahtijeva daljnje istraživanje (42).

## 8.1. MRP

MRP (engl. multidrug resistance-associated protein) su organski anionski transporteri koji prenose anionske lijekove (npr. metotreksat) i neutralne lijekove konjugirane do kiselih liganada, kao što su glutation, glukuronat ili sulfat. Porodica MRP za sada ima sedam članova: MRP1 (gen *ABCC1*), MRP2 (gen *ABCC2*), MRP3 (gen *ABCC3*), MRP4 (gen *ABCC4*), MRP5 (gen *ABCC5*), MRP6 (gen *ABCC6*) i MRP7 (gen *ABCC10*). Neki od tih membranskih proteina nađeni su u tumorima i pretpostavlja se da imaju ulogu u rezistentnosti na lijekove za rak, jer transportiraju te lijekove van iz stanice. MRP1 se povezuje s rezistencijom na arsenit, a MRP2 s rezistencijom na cisplatinu. Njihova glavna uloga je obrana organizma od toksičnih spojeva. Tijekom evolucije neki od tih membranskih transportera su prenamijenjeni za metaboličke svrhe. Na primjer MRP2 je glavni put u izlučivanja organskih aniona iz jetre, a nedostatak tog transportera može uzrokovati bolest jetre zbog nemogućnosti izlučivanja bilirubina i glukuronida (43).

Knauer i suradnici su u svojoj studiji pokazali da izoforme MRP1, MRP4 i MRP5 imaju jaku ekspresiju u skeletnim mišićima i da mogu transportirati atorvastatin i rosuvastatin. Ove izoforme imaju zaštitnu ulogu od prevelike akumulacije statina unutar stanice. To bi moglo objasniti zašto neki pacijenti kod povišene koncentracije statina u plazmi razvijaju miopatije, dok drugi pacijenti nemaju nikakve nuspojave. Za druge efluksne transportere kao što su P-glikoprotein, MRP2 i BCRP nije zabilježena ekspresija u skeletnim mišićima (44).

## 8.2. BCRP

BCRP (kodiran genom *ABCG2*) je protein iz skupine ABC transportera koji aktivno izbacuje različite kemijske spojeve iz stanice. Ovaj protein štiti naše stanice i tkiva od štetnih ksenobiotika i ima važnu ulogu u probavnom traktu, crijevima, jetri, placenti i krvno-moždanoj barijeri. Također ima važnu funkciju u zaštiti i regulaciji matičnih stanica te obrambenih mehanizama kod hipoksije. Često se pojavljuju polimorfizmi na genu *ABCG2*, koje mogu utjecati na apsorpciju i distribuciju lijekova mijenjajući njihovu učinkovitost i toksičnost. Prekomjerna ekspresija *ABCG2* u stanicama tumora je odgovorna za rezistenciju na većinu lijekova za rak. Specifični mutanti supstrata *ABCG2* razvijeni su kao selektivni markeri u genskoj terapiji baziranoj na matičnim stanicama. Opisani su različiti supstrati i inhibitori ovog transportera, a među njima su lijekovi koji se koriste u kemoterapiji, inhibitori tirozinskih kinaza, antivirusni lijekovi, statini, flavonoidi i različiti kancerogeni spojevi poput aflatoksina (45).

Polimorfizam *ABCG2* može biti statistički značajan pokazatelj kod nuspojava atorvastatina. Pacijenti s *ABCG2* 421C/A ili A/A genotipom imali su 2,9 puta veći rizik za razvoj nuspojava vezanih uz dozu statina, od pacijenata s *ABCG2* 421C/C genotipom. Također nositelji *SLCO1B1* 521T/C ili C/C genotipa imali su 2,3 puta veći rizik za razvoj nuspojave primjenom atorvastatina od nositelja genotipa *SLCO1B1* 521T/T (46).



### 8.3. P-GLIKOPROTEIN

P-glikoprotein (P-gp) je član ABC obitelji membranskih transportera. Kod ljudi je kodiran genom rezistencije na lijekove 1 (*MDR1*, multidrug resistance gene 1 ili *ABCB1* gen). Iako je prvo bio pronađen u tumorskim stanicama, on se nalazi i u različitim nemalignim stanicama i organima kao što su crijeva, placenta, bubreg, jetra, gušterača, testis, krvno-moždana barijera, limfociti i makrofagi. Pojačana ekspresija P-glikoproteina može rezultirati smanjenom apsorpcijom lijeka iz gastrointestinalnog trakta, pojačanom eliminacijom lijeka u žuč i mokraću te usporenim ulaskom nekih lijekova u središnji živčani sustav (47).

Opisano je najmanje 48 genskih polimorfizama *ABCB1* gena. Neki od tih polimorfizama mijenjaju ekspresiju i funkciju P-glikoproteina. Genski polimorfizmi C3435T, G2677T i C1236T najčešće se pojavljuju u neravnoteži vezanosti (engl. linkage disequilibrium - LD). Neravnoteža vezanosti je zajedničko pojavljivanje dvaju ili više alela na bliskim lokusima sa znatno većom učestalošću nego što bi to bilo slučajno. Hoffmeyer i suradnici su pokazali da je polimorfizam 3435T povezan sa smanjenjem ekspresijom P-glikoproteina. Koncentracija P-glikoproteina u epitelnim stanicama crijeva bila je značajno niža kod nositelja T/T genotipa, nego kod nositelja C/C genotipa. Alel divljega tipa ili C alel javlja se u 50-60 % bijelaca i 80-90 % Afroamerikanaca, a C/C genotip javlja se kod 61 % Afroamerikanca, 26 % bijelaca i 34 % Japanaca (48).

Kajinami i suradnici ispitivali su utjecaj genskih polimorfizama G2677T/A i C3435T kod 344 pacijenta s hiperkolestrolemijom koji su primali 10 mg atorvastatina dnevno kroz godinu dana. Polimorfizam C3453T je povezan s manjim smanjenjem LDL kolesterola i većim povećanjem HDL kolesterola kod pacijentica koje su bile nositeljice jednoga ili dva C3435T alela u odnosu na homozigote divljega tipa. Nije utvrđena povezanost G2677T/A polimorfizma i odgovora na terapiju atorvastatinom (49). Alel 3435T je povezan sa smanjenom ekspresijom P-glikoproteina, iako ovom studijom nisu utvrđene nuspojave ili povišene koncentracije lijeka (50).

Lovastatin i simvastatin su vrlo potentni i učinkoviti inhibitori P-glikoproteina. Atorvastatin je učinkovit inhibitor P-glikoproteina tek pri visokim koncentracijama. Pravastatin nema značajniji utjecaj na inhibiciju P-glikoproteina. Kliničke interakcije statina i drugih lijekova mogle bi biti posljedice potpune ili djelomične inhibicije transporta putem P-glikoproteina (51).

P-glikoprotein i enzim CYP3A4 su izraženi u jetri i tankom crijevu te imaju veliki broj zajedničkih supstrata i inhibitora što bi moglo ukazivati na njihovo sinergističko djelovanje. Itrakonazol je inhibitor P-glikoproteina i supstrat enzima CYP3A4 te utjecajem na P-glikoprotein i CYP3A4 ulazi u interakciju sa statinima. Kod istovremene primjene atorvastatina ili simvastatina s digoksinom, dolazi do povećanja koncentracije digoksina u plazmi, što se objašnjava inhibicijom P-glikoproteina. Naime digoksin je supstrat P-glikoproteina, a ne metabolizira se putem CYP3A4. Prilikom istovremene primjene ciklosporina A sa statinima, zabilježena je povećana koncentracija statina u plazmi, što se objašnjava inhibicijom P-glikoproteina i enzima CYP3A4.

Studija Bogman i suradnika iz 2001. pokazala je da metaboliti atorvastatina-kiselina, metli-ester i lakton, simvastain lakton i lovastatin lakton inhibiraju P-glikoprotein. Simvastain kiselina, lovastatin kiselina, fluvastain i pravastatin nisu pokazali modulacijski učinak na P-glikoprotein (52).

Fiegenbaum i suradnici proučavali su na 116 pacijenata s hiperkolesteremijom utjecaj najčešćih varijacija gena *ABCB1*, *CYP3A4* i *CYP3A5* na učinkovitost i sigurnost terapije simvastatinom u dozi od 20 mg/dan. Proučavane su varijante alela *ABCB1* (1236C>T, 2677G>A/T, 3435C>T), *CYP3A4* (392A>G) i *CYP3A5* (6986A>G). Nositelji alelne varijante *ABCB1* 1236T imali su veće smanjenje ukupnoga i LDL kolesterola u odnosu na homozigote s alelima divljeg tipa. Slični rezultati su nađeni i kod 2677G>A/T polimorfizma. Varijacije gena *ABCB1* (1236C>T, 2677G>A/T, 3435C>T), *CYP3A4* (392A>G), *CYP3A5* (6986A>G) i *CYP3A5*\*3 nisu pokazale nikakav značajniji utjecaj na učinkovitost simvastatina (26).

Chen i suradnici pokazali su da kiseli i laktonski oblici atorvastatina, lovastatina i simvastatina pokazuju različit afinitet za P-glikoprotein, MRP2 i OATB1B1. Laktonski oblici statina bili su jači i potentniji inhibitori P-glikoproteina i MPR2, a slabiji inhibitori OATP1B1 u usporedbi s kiselim oblicima. Pravastain lakton je slabi inhibitor P-glikoproteina (53).

Inhibicija i indukcija P-glikoproteina je novije otkriven mehanizam koji utječe na interakcije lijekova. Poznati inhibitori P-glikoproteina su antibiotici (ertiromicin, ceftriakson), blokatori kalcijevih kanala (diltiazem, nifedipin, nikardipin, verapamil), imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus), psihotropni lijekovi (citalopram, fluoksetin, paroksetin, klorpromazin, sertralin, venlafaksin), amiodaron, kortizol, dipiridamol, kinidin, progesteron, rezerpin, tamoksifen, terfenadin. Induktori P-glikoproteina su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava (47).

#### 8.4. ORGANSKI ANIONI SKI TRANSPORTNI POLIPEPTID (OATP)

Polimorfizam gena *SLCO1B1* može utjecati na koncentracije lijeka u plazmi kod nekoliko različitih statina. *SLCO1B1* kodira organski anionski transportni polipeptid 1, OATP1B1, koji prenosi statine i druge lijekove u stanice jetre. OATP1B1 nalazi se na bazolateralnoj membrani hepatocita. Polimorfizam gena *SLCO1B1* može utjecati na sigurnost i učinkovitost mnogih lijekova, a zabilježeno je da mijenja farmakokinetiku statina, repaglinida, nateglinida, irinotekana, lopinavira, metotreksata i rifampina, te farmakodinamiku statina, repaglinida, irinotekana i mikofenolne kiseline. Najčešće su proučavani polimorfizmi gena *SLCO1B1* (rs2306283 (388A>G) i rs4149056 (521T>C)) (54).

Rezultati nekoliko studija pokazali su da je koncentracija statina u plazmi bila viša kod nositelja C alela genu *SLCO1B1*(rs4149056), a nositelji G alela na genu *SLCO1B1* (rs2306283) se povezuje s nižim koncentracijama statina u plazmi od očekivanih. Neke od ovih genskih varijanti mogle bi biti važne i za druge lijekove koji se transportiraju putem OAT1B1, kao što je npr. repaglinid. Genotipizacija *SLCO1B1* polimorfizma mogla bi biti korisna za individualno doziranje statina prilagođeno pacijentu, čime bi se postigla veća sigurnost i bolja učinkovitost ovih lijekova (55).

„Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine“ (SEARCH) identificirala je gensku predispoziciju za miopatiju kod pacijenata liječenih simvastatinom. U studiji je sudjelovalo 12064 ispitanika iz Velike Britanije koji su imali infarkt miokarda, koji su uzimali 80 mg ili 20 mg simvastatina dnevno. Nakon obrade nekoliko stotina tisuća genskih biljega u svakog bolesnika koji je iskusio miopatiju uzrokovanu primjenom simvastatina u dozi od 80 mg i usporedbom prevalencije ovih biljega u ispitanika koji su uzimali jednaku dozu lijeka i nisu imali nuspojavu, autori su opazili izrazitu povezanost između nastanka miopatije i dva polimorfizma gena *SLCO1B1*,

rs4363657 i rs4149056, koji su u neravnoteži vezanosti. Ovaj nalaz je potvrđen u drugoj studiji, „Heart Protection Study“ (HPS) također provedenoj u Velikoj Britaniji, na 20056 ispitanika, koji su bili podjeljeni u dvije skupine, od kojih je jedna grupa primala 40 mg simvastatina dnevno, a druga grupa je primala placebo (53). Polimorfizam gena *SLCO1B1* povezan je s nuspojavom miotoksičnosti pri primjeni atorvastatina, simvastatina i pravastatina.

Tri genotipa polimorfizma gena *SLCO1B1* (rs4149056 (521T>C)) identificirana su i klasificirana s obzirom na njihov utjecaj na metabolizam statina u jetri. To su genotipovi: normalni (T/T), smanjeni (T/C), značajno smanjeni (C/C).

T/T genotip (valin/valin) imaju pacijenti koji su normalni metabolizatori statina i standardne doze statina im se propisuju za snižavanje LDL kolesterola. Smatra se da mogućnost normalnog metabolizma statina ima oko 70 % populacije.

T/C genotip (valin/alanin) imaju pacijenti sa smanjenom mogućnošću metabolizma statina. Ovi pacijenti imaju četiri puta veći rizik od nastanka miopatije uzrokovane statinima. Oko 26 % populacije ima ovaj genotip.

C/C genotip (alanin/alanin) imaju pacijenti koji imaju značajno smanjen metabolizam statina. Ovi pacijenti imaju sedamnaest puta veći rizik za razvoj miopatije za vrijeme uzimanja statina. Do 5 % populacije ima ovaj genotip.

Osobe koje su nositelji T/C ili C/C genotipa imaju lošiji odgovor na terapiju statinima pa kod njih statini manje smanjuju vrijednosti LDL kolesterola, a uz to imaju i veći rizik za razvoj nuspojava u odnosu na nositelje T/T genotipa (55).

Nositelji *SLCO1B1*\*5 alela (Val174Ala, rs4149056) imaju dva puta veći rizik za pojavu blagih nuspojava terapije statinima, iako većina njih ima normalne vrijednosti kreatin-kinaze. Ovi rezultati bi mogli imati potencijalan utjecaj na kliničku praksu, jer mnogi pacijenti koji su netolerantni na statine, imaju blage nuspojave bez povišenja vrijednosti kreatin-kinaze (56)

Tablica 3. Maksimalne preporučene dnevne doze statina kod *SLCO1B1* genotipa (512T>C genotip)

	TT	TC	CC	Uobičajeno doziranje
simvastatin	40 mg	40 mg	20 mg	10-40 mg
atorvastatin	80 mg	40 mg	20 mg	10-80 mg
pravastatin	80 mg	40 mg	40 mg	10-80 mg
rosuvastatin	40 mg	20 mg	20 mg	5-40 mg
fluvastatin	80 mg	80 mg	80 mg	20-80 mg

Ho i suradnici proučavali su utjecaj polimorfizama gena *MPR2*, *BSEP*, *BCRP* i *SLCO1B1* koji kodira OATP1B1 kod 107 ispitanika koji su uzimali 40 mg pravastatina dnevno. Nositelji 521C alela koji je bio u kombinaciji s 388A alelom (*SLCO1B1*\*5) ili 388G alelom (*SLCO1B1*\*15) imali su višu koncentraciju pravastatina u plazmi u odnosu na nositelje referentnih alela *SLCO1B1*\*1a ili *SLCO1B1*\*1b. Oko 15 % bijelaca i oko 1 % Afroamerikanaca ima 521C alel, što pokazuje da genotip OATP1B1 ovisi o etničkoj pripadnosti. Ovom studijom se pokazalo da 521C alel ima značajan utjecaj na farmakokinetiku pravastatina, dok genotipovi *ABCC2* (*MPR2*), *ABCB11* (*BSEP*) i *ABCG2* (*BCRP*) nisu imali nikakav utjecaj na farmakokinetiku pravastatina (57).

Polimorfizam gena *SLCO1B1* (rs4149056(C)) definira *SLCO1B1*\*5 alel. Taj alel pokazuje smanjenu aktivnost transportera OATP1B1, kao posljedicu promjene aminokiseline valina u alanin. Zbog smanjene aktivnosti transportera OATP1B1, lijekovi koji se metaboliziraju ovim putem postižu više koncentracije u cirkulaciji. Lijekovi za koje se zna ili za koje se pretpostavlja da bi mogli biti podložni slabijem transportu preko OATP1B1 kod nositelja *SLCO1B1*\*5 alela su: simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, feksofenadin, repaglinid, metotreksat, aktivni metabolit irinotkana SN-38, rifampicin, caspofungin, lopinavir.

Kod nositelja *SLCO1B1*\*5 alela prilikom primjene statina koji se metaboliziraju ovim putem javlja se manja učinkovitost statina i veća vjerojatnost nuspojava.

Niemi i suradnici pokazali su da polimorfizam gena *SLCO1B1* (rs4149056) ima puno veći utjecaj na simvastatin u odnosu na atorvastatin i rosuvastatin (58).

*SLCO1B1*\*14 haplotip povezan je s pojačanim učinkom fluvastatina (59).



## 9. POLIMORFIZAM RECEPTORA

### 9.1. POLIMORFIZAM LDL RECEPTORA

LDL receptor je transmembranski glikoprotein koji se sastoji od 839 aminokiselina i ima pet različitih funkcionalnih domena. Posrednik je u endocitozi LDL čestica koje su bogate kolesterolom. Naizraženiji je u stanicama jetre gdje ih se može nalaziti od 15000 do 70000 po stanici. Fiziološka važnost LDL receptora otkrivena je u studijama o familijarnoj hiperkolesterolemiji, gdje je uzrok bolesti nedostatak LDL receptora ili njegova nefunkcionalnost. Homozigoti kod ove bolesti nemaju LDL receptore, pa se kolesterol odlaže u različita tkiva uključujući i krvne žile te ovi pacijenti najčešće umiru tijekom djetinjstva od koronarnih bolesti. Heterozigoti imaju samo 50 % funkcionalnih LDL receptora, pa je bolest blaža i lakše se liječi.

Kao i enzim HMG-CoA-reduktaza i LDL receptori su podložni mehanizmu povratne sprege. Ako vrijednosti LDL-a i ukupnog kolesterola u krvi nisu povišene i ako se puno kolesterola nalazi unutar stanice ne aktiviraju se novi LDL receptori i blokiran je dodatan unos kolesterola u stanicu (60).

Gen za LDL receptor nalazi se na kromosomu 19 i ima 18 eksona. Smatra se da 68 % bolesnika s hiperkolesterolemijom ima neku promjenu u genu za LDL receptor. Pronađeno je nekoliko polimorfizama za LDL receptor, a neki od njih su *AvaII* na eksonu 13, *HincII* na eksonu 12, *PvuII* na intronu 15, nazvani prema restrikcijskim endonukleazama koje prepoznaju polimorfna mjesta. Salazar i suradnici u svojoj studiji su pokazali da su *AvaII* i *PvuII* polimorfizmi povezani sa terapijskim odgovorom na fluvastatin. Nakon 16 tjedana primjene fluvastatina, osobe koji su homozigoti za *A+A+(AvaII)* i *P+P+(PvuII)* imali su manje sniženje ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i apoproteina B (61, 62).

## 10. GENSKI POLIMORFIZAM KOJI MOŽE IMATI INDIREKTAN UTJECAJ

Varijante *APOB* i *APOE* gena, genski polimorfizmi *CETP* gena, *KIF6* gena, *ACE* gena i drugi proteini mogu mijenjati farmakodinamički profil statina.

### 10.1. APOLIPOPRTEIN B

Apolipoprotein B (ApoB) je apolipoprotein koji nalazimo u lipoproteinskim česticama u krvi čovjeka. Dolazi u dvije glavne izoforme, a to su ApoB48 i ApoB100. ApoB48 sintetizira se gotovo isključivo u stanicama tankog crijeva i sadrži 48 % sekvencija ApoB100. ApoB48 nalazi se samo u hilmokronima tankog crijeva te nakon što hilmokron ostane bez lipida, ApoB48 ulazi endocitozom u stanice jetre i tamo se razgrađuje. ApoB100 sintetizira se u jetri i nalazimo ga u lipoproteinima porijeklom iz jetre kao što su lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteini srednje gustoće (IDL) i lipoproteini niske gustoće (LDL). Jedna molekula ApoB100 nalazi se po jednom lipoproteinu koji je nastao u jetri. Obje izoforme kodira jedan gen koji se zove *APOB* gen i jedna mRNA. Do razlike između ove dvije izoforme dolazi zbog uređivanja mRNA, kojim nastaje stop kodon UAA. Uređivanje mRNA prije translacije u protein vrši enzim APOBEC-1 i brojni kofaktori. Uređivanje mRNA varira ovisno o dijeti, izloženosti alkoholu, hormonima te se sa vremenom postupno povećava. Mutacije *APOB* gena mogu uzrokovati oblik hipobetalipoproteinemije i jedan od oblika obiteljske hiperkolesterolemije. Ojala i suradnici u svojoj studiji su pokazali da ApoB XbaI genotip nije promijenio terapijski odgovor na lovastatin kod pacijenata s familijarnom i nefamilijarnom hiperkolesterolemijom (63).

## 10.2. APOLIPOPROTEIN E

Apolipoprotein E (ApoE) je apolipoprotein koji se nalazi u različitim lipoproteinskim česticama. Važan za normalnu razgradnju triglicerida u lipoproteinima. Najviše ga se sintetizira u jetri, a nalazimo i ga u mozgu, bubregu i slezeni. Apolipoprotein E je sastavni dio VLDL-a čija glavna funkcija je uklanjanje kolesterola iz krvi i prijenos kolesterola i drugih masnoća do jetre. Osim u regulaciji metabolizma lipoproteina ima utjecaj i na razvoj kardiovaskularnih bolesti. ApoE se sastoji od 299 aminokiselina. Gen za apolipoprotein E nalazi se na 19. kromosomu i naziva se *APOE* gen. Tri najčešća alela definirana su polimorfizmima *APOE* gena (rs429358 i rs7412) i nazivaju se ApoE-ε2, ApoE-ε3 i ApoE-ε4. Zbog toga apolipoprotein E kod neke osobe nalazimo u jednoj od glavne tri izoforme, a to su ApoE2, ApoE3 i ApoE4.

ApoE-ε2 alel povezuje se s niskim vrijednostima LDL kolesterola i niskom učestalošću koronarne bolesti. Ali osobe koje imaju oba alela ApoE-ε2 razvijaju u 94,4 % slučajeva hiperlipoproteinemiju tip III. ApoE3 smatra se neutralnom izoformom i nalazi se u otprilike 64 % populacije. ApoE4 povezuje se s visokim vrijednostima LDL kolesterola, koronarnom bolešću, aterosklerozom, Alzheimerovom bolešću i oštećenjem kognitivnih funkcija (64, 65).

### 10.3. PROTEIN PRIJENOSNIK ESTERA KOLESTEROLA (CETP)

Protein prijenosnik estera kolesterola (engl. cholesteryl ester transfer protein, CETP) je protein plazme koji olakšava transport estera kolesterola i triglicerida između lipoproteina. CETP prenosi esterificirani kolesterol iz HDL-a u VLDL, IDL i LDL, a trigliceridi istodobno prelaze u HDL. Ovaj obrnuti prijenos kolesterola je važan fiziološki mehanizam prevencije ateroskleroze. Taj proces može teći i obrnuto. *CETP* gen nalazi se na 16 kromosomu. Porodična hiperalfalipoproteinemija je vrlo rijedak poligenski poremećaj kod kojeg zbog nedostatka CETP-a dolazi do povećanih koncentracija zaštitnog HDL kolesterola. Iako bi se moglo očekivati da su osobe koje imaju ovaj poremećaj zaštićene od ateroskleroze, zabilježeni su i slučajevi gdje su pacijenti imali ubrzanu aterosklerozu. Nije razjašnjeno da li *CETP* gen može biti koristan u predviđanju odgovora na terapiju statinima. Kuivenhoven i suradnici su u svojoj studiji pokazali da je terapija pravastatinom usporila progresiju ateroskleroze kod nositelja B1/B1 genotipa, dok to nije zabilježeno kod nositelja B2/B2 genotipa. B1/B1 genotip je povezan s višim koncentracijama CETP, višim vrijednostima triglicerida, smanjenim vrijednostima HDL-a i progresijom koronarne ateroskleroze. Kod pacijenata u ovoj studiji terapija pravastatinom nije promijenila vrijednosti lipoproteina i nije otkrivena povezanost između B1/B2 genotipa i promjena u vrijednostima lipoproteina (66).

Boekholdt i suradnici napravili su meta analizu podataka iz sedam populacijskih studija s pravastatinom u kojima je sudjelovalo ukupno 13 677 ispitanika. Željeli su ispitati da li je polimorfizam gena *TaqIB* i B1/B1 genotip povezan s nižim vrijednostima HDL-a u odnosu na B2/B2 genotip. Nisu otkrili farmakogenetsku interakciju između *TaqIB* genotipa i terapije pravastatinom (67).

#### 10.4. KIF6

KIF6 (engl. kinesin-like protein 6) je protein koji je kodiran genom *KIF6*. *KIF6* gen također kodira i druge članove superobitelji kinezin proteina, koji unutar stanice kroz mikrotubule prenose različite organele, proteinske komplekse i mRNA. Polimorfizam gena *KIF6* (rs20455, alel 719Arg, varijanta Trp719Arg) povezan je s većim rizikom od koronarnih bolesti i većom koristi od terapije atorvastatinom i pravastatinom u odnosu na placebo. Ispitanici su bili dio studije PROVE IT-TIMI 22. Također u studijama CARE i WOSCOPS, nositelji polimorfizma gena *KIF6* (rs20455, alel 719Arg) imali su povišen rizik od koronarnih događaja i terapija pravastatinom je značajno smanjila taj rizik (68, 69).

## 10.5. FIBRINOGEN

Fibrinogen je protein koji nastaje u jetri i koji pod djelovanjem drugih čimbenika zgrušavanja stvara vidljivi ugrušak. Povišene vrijednosti fibirnogena povezane su s upalama, tumorima, traumama i opeklinama. Povišene vrijednosti mogu se naći i u trudnoći, što je normalo. Duže povišenje razine fibrinogena javlja se kod kroničnih aktivnih upalnih procesa kao što su reumatske bolesti ili kolagenske vaskularne bolesti. Fibrinogen cirkulira krvlju i kada dođe u dodir s oštećenim tkivom na krvnoj žili pretvori se u protein fibrin koji se prilijepi na oštećeno tkivo i stvara oblogu. Ta fibrinska mreža na unutarnjoj stijenci krve žile lovi kolesterol, teške metale i druge tvari, a kada tkivo ozdravi proteolitički enzimi razbijaju fibrin i aterosklerozni plak. Kod osoba koje imaju nisku razinu proteolitičkih enzima javlja se veća mogućnost nastanka krvnih ugrušaka i ateroskleroze. Povišene vrijednosti fibirnogena u krvi mogu biti pokazatelj rizika za infarkt miokarda, moždani udar i trombozu. Varijacija na  $\beta$ -fibrinogen genu, polimorfizam 455G/A je kod kardiovaskularnih bolesnika povezan s jačinom arteroskleroze. Više vrijednosti fibirnogena zapažene su kod pacijenata s 455A/A genotipom u odnosu na pacijente s 455G/A i 455G/G genotipom. Nositelji rijetkoga 455A alela imali su više vrijednosti fibirnogena u krvi i veći rizik od tromboze i arterijske koronarne bolesti. Ispitanici su bili dio REGRESS studije i primali su lijek pravastatin ili placebo. Ovom studijom je pokazano da pravastatin može usporiti progresiju koronarne ateroskleroze kod pacijenata s 455A/A genotipom u odnosu na placebo grupu (70).

## 10.6. GLIKOPROTEIN IIb/IIIa

Glikoprotein IIb/IIIa ili integrin  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  je integrinski kompleks koji se nalazi na trombocitima. To je receptor za fibrinogen i von Willebrandov faktor aktivacije trombocita. Aktivaciju trombocita blokira lijek klopido­gre­l, a glikoprotein IIb/IIIa je cilj­no mjesto djelovanja nekoliko lijekova kao što su abci­ksi­mab, eptifibatid, tirofiban. Glikoprotein IIb/IIIa je membranski receptor koji ima važnu ulogu u koronarnoj bolesti arterija i trombozi. Mogući čimbenici rizika za infarkt miokarda je polimorfizam trombocitnog glikoproteina IIIa antigena 1 (PIA1) i trombocitnog antigena 2 (PIA2). PIA2 alel je prisutan u oko 20-30 % Europljana i povezuje se s rezistencijom na antitrombotski učinak aspirina. Bray i suradnici u svojoj su studiji pokazali da je terapija pravastatinom kod nositelja PIA2 imala kao rezultat smanjenje učestalosti koronarne bolesti srca i nefatalnog infarkta miokarda kod pacijenata koji su preživjeli infarkt miokarda (71).

## 10.7. ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM

Angiotenzin konvertirajući enzim (engl. angiotensin converting enzyme, ACE) ima izravno djelovanje u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron, sustavu kinin-kalikrein te posreduje pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II. Na aktivnost ACE-a snažno utječe insercijsko-delecijski (I/D) polimorfizam gena *ACE*. Provedena su mnogobrojna istraživanja kako bi se razjasnila povezanost I/D polimorfizma s aterosklerozom, koronarnom bolešću srca, hipertenzijom, moždanim udarom, šećernom bolešću, dijabetičkom retinopatijom i nefropatijom, Alzheimerovom bolesti, karcinomom i Parkinsonovom bolesti. Rigat i suradnici u svojoj studiji uočili su da u intronu 16 *ACE* gena dolazi do umetanja sekvencije, što je rezultiralo intronskim (I) alelom (rs1799752), dok je delecijski (D) alel prisutan ako nema te insercije. Ovaj polimorfizam je odgovoran za razinu aktivnosti ACE, koja se udvostručava kod D/D homozigota, u odnosu na I/I homozigota. Kod I/D heterozigota je prisutna srednja aktivnost gena *ACE* (72).

U studiji koju su proveli Marian i suradnici na ispitanicima s koronarnom aterosklerozom koji su uzimali fluvastatin kroz 2,5 godine, smanjenje ukupnog i LDL kolesterola je bilo veće kod osoba s D/D genotipom u odnosu na I/D i I/I genotip (73).



## V. ZAKLJUČAK

Unatoč dokazanoj učinkovitosti statina, prema rezultatima studija 25-50 % pacijenata s kardiovaskularnim bolestima i povećanim kardiovaskularnim rizikom prestaju uzimati svoju terapiju (74). Razlozi tome su različiti, ali su najčešće povezani s nuspojavama kao što su neugoda i bol u mišićima. Varijabilnost u odgovoru na statine može se pripisati okolini, demografskim razlikama i razlikama u suradljivosti pacijenata. Interindividualna razlika u odgovoru na terapiju statinima pripisuje se genskim polimorfizmima.

Do danas više gena kandidata povezano je s utjecajem na farmakokinetiku i farmakodinamiku statina. Za kliničku praksu najznačajniji su oni polimorfizmi koji imaju utjecaj na farmakokinetiku statina, tj. apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje statina, a to su enzimi iz porodice CYP-a, P-glikoprotein i organski anionski transportni polipeptid (OATP).

Polimorfizmi CYP-a koji rezultiraju smanjenom ili pojačanom aktivnošću ovog enzima od posebnog su značaja za kliničku praksu. Većina lijekova metabolizira se u jetri putem enzima iz porodice CYP-a i oni kataliziraju oko 90 % svih oksidativnih reakcija I faze metabolizma lijekova. Lovastatin, atorvastatin i simvastatin se najviše metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP3A5, a fluvastatin putem CYP2C9 i CYP2C8. Metabolizam ovih lijekova može biti djelomično posredovan i putem CYP2D6 ili nekoliko glukuronozil-transferaza (UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7). Pravastatin i rosuvastatin imaju minimalnu interakciju s metaboličkim enzimima i uglavnom se izlučuju nepromijenjeni. Zbog toga se smatra da su pravastatin i rosuvastatin najmanje pod utjecajem genskih varijacija metaboličkih enzima.

Genski polimorfizam *CYP3A5\*3* povezuje se s genetskom nemogućnošću ekspresije funkcionalnog enzima CYP3A5. To u praksi najčešće nije vidljivo, jer se mnogi lijekovi osim preko enzima CYP3A5 metaboliziraju i preko enzima CYP3A4. *CYP3A5\*1* alel povezuje se s velikim količinama CYP3A5 enzima, a polimorfizmi na genima *CYP3A5\*3* i *CYP3A5\*6* rezultiraju nedostatkom enzima CYP3A5 u tkivima.

Rezultati studija koje su istraživale povezanosti između genskog polimorfizma *CYP3A4\*1B* i učinkovitosti terapije simvastatinom i atorvastatinom su kontradiktorni te se smatra da bi klinički fenotip mogao biti posljedica povezanosti *CYP3A4\*1B* i *CYP3A5\*3*. Nositelji C/C genotipa kod polimorfizama na intronu 6 (rs35599367) imali su pojačanu ekspresiju enzima CYP3A4.

Smatra se da genski polimorfizmi CYP2C9 i CYP2C8 nemaju značajniji utjecaj na metabolizam fluvastatina.

Kod pacijenata koji su na politerapiji značajno se povećava vjerojatnost neželjenih interakcija lijekova, posebice u slučajevima onih pacijenata koji su zbog genskih polimorfizama spori ili vrlo brzi metabolizatori. Ako se kod takvih pacijenata istovremeno sa statinima primjenjuju i lijekovi koji su inhibitori ili induktori enzima iz obitelji CYP-a, mogućnost nuspojava i toksičnosti značajno raste.

Poznavanje farmakokinetičkih osobina statina nam omogućava izbjegavanje većine interakcija drugih lijekova sa statinima. Ako je terapija s poznatim inhibitorima statina neophodna, potrebno je dodatno promatrati pacijenta te u slučaju pojave simptoma mialgije ili rabdomiolize ukinuti terapiju statinima. Posebno treba obratiti pozornost na starije osobe s politerapijom.

Polimorfizmi enzima UDP-glukuronozil-transferaze u regijama UGT1A1, 1A3 i 2B7 mogli bi doprinijeti miopatiji uzrokovanoj statinima.

MRP1, MRP4 i MRP5 imaju jaku ekspresiju u skeletnim mišićima te se smatra da bi oni mogli imati zaštitnu ulogu od prevelike akumulacije statina unutar stanice. To bi moglo objasniti zašto neke osobe kod povišene koncentracije statina u plazmi razvijaju miopatije, dok druge nemaju nikakve nuspojave.

BCRP koji je kodiran genom *ABCG2* može biti statistički značajan pokazatelj kod nuspojava atorvastatina. Pacijenti s *ABCG2* 421C/A ili A/A genotipom imali su 2,9 puta veći rizik za razvoj nuspojava vezanih uz dozu statina u odnosu na pacijente s *ABCG2* 421C/C genotipom.

Polimorfizam 3435T na *MDR1* ili *ABCB1* genu povezan je sa smanjenom ekspresijom P-glikoproteina. Nositelji polimorfizma na *ABCB1* genu (1236T i 2677G>A/T) imali su veće smanjenje ukupnog i LDL kolesterola u odnosu na homozigote s alelima divljega tipa. Lovastatin, simvastatin i atorvastatin te njihovi laktoni su istovremeno i supstrati i inhibitori P-glikoproteina. Inhibicija i indukcija P-glikoproteina je novije otkriven mehanizam koji utječe na interakcije lijekova.

Najčešće su proučavani polimorfizmi gena *SLCO1B1* (rs2306283 (388A>G) i rs4149056 (521T>C)), koji kodira OATP1B1. Tri genotipa polimorfizma gena *SLCO1B1* (rs4149056(521T>C)) su identificirana i klasificirana s obzirom na njihov utjecaj na metabolizam statina u jetri. To su genotipovi: normalni (T/T), smanjeni (T/C), značajno smanjeni (C/C). Osobe koje su nositelji T/C ili C/C genotipa imaju lošiji odgovor na terapiju statinima te imaju veći rizik za razvoj nuspojava za razliku od osoba koji su nositelji T/T genotipa.

Polimorfizam gena *SLCO1B1* (rs4149056(C)) definira *SLCO1B1*\*5 alel. Taj alel pokazuje smanjenu aktivnost transportera OATP1B1 što kao posljedicu ima smanjenu učinkovitost statina i veću vjerojatnost nuspojava.

Genski polimorfizmi koji imaju utjecaj na farmakodinamiku statina su od manjeg kliničkog značaja. Često su povezani s pleiotrofnim učincima statina. To su polimorfizmi apolipoproteina B i apolipoproteina E, fibrinogena, angiotenzin konvertirajućeg enzima, KIF6, proteina prijenosnika estera kolesterola (CETP), itd.

Otkrivanje i analiza genskih polimorfizama otvara novi pristup u terapiji statinima s obzirom na mogućnost individualne prilagodbe terapije koja bi trebala dovesti do boljeg ishoda liječenja. Njihov najveći značaj je u biomedicinskim istraživanjima i asocijacijskim studijama ljudskog genoma, gdje se koriste kao markeri visoke rezolucije u mapiranju gena koji se odnose na bolesti ili normalne osobine. Poznavanje genskih polimorfizama moglo bi pomoći u razumijevanju farmakokinetike ili farmakodinamike lijeka, odnosno kako lijek djeluje kod osoba s različitim genetičkim predispozicijama. Zbog brojnih utjecaja okoline i eventualno još nerazjašnjenih genetskih čimbenika poznavanje genskih polimorfizama ne može apsolutno prognozirati kako će pacijent reagirati na propisanu terapiju, ali može biti dobar putokaz za opreznije doziranje pojedinih lijekova i učestalije praćenje rizičnih pacijenta.

## VI. LITERATURA

1. Bulat M, Geber J, Lacković Z. ur. Medicinska farmakologija, drugo izdanje, Medicinska naklada, Zagreb; 1999, str.249-250.
2. Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik, šesto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb; 2010, str.243-250.
3. HZZO: Osnovna i Dopunska lista lijekova – u primjeni od 17.11.2015. Dostupno na: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>  
Accessed: December 2015.
4. HALMED; Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2013. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjesca-o-prometu-lijekova/> Accessed: December 2015.
5. HALMED; Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2014. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjesca-o-prometu-lijekova/> Accessed: December 2015.
6. Fabijanić D. Statini općenito. MEDICUS 2010;19(2):147 -161.
7. HALMED; Sažetak opisa svojstva lijeka Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Trazilica/> Accessed. November 2015.
8. Drugs.com Dostupno na: <http://www.drugs.com/pro/statin.html>. Accessed. November 2015.
9. Lexicomp Online Dostupno na: <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>.  
Accessed: December 2015.
10. Prueksaritanont Thomayant, Ma Bennett, Yu Nathan; The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6 British journal of clinical pharmacology (2003).

11. Causevic-Ramosevac A, Semiz S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm.* 2013;63: 277–293.
12. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD(1998). Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46(2): 101–110.
13. Tornio A, Pasanen MK, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Comparison of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) as inhibitors of cytochrome P450 2C8. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(2):104-8.
14. Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija*, drugo izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2014; 207-226.
15. Gaw A, Packard CJ, Shepherd J. *ur. Statins: The HMG-CoA Reductase Inhibitors in Perspective*, Second edition, Taylor & Francis Group; 2004, str.61-272
16. Mirošević Skvrce N i sur. Nuspojave inhibitora 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze. *Liječnički Vjesnik* 2010;132: 277-282
17. Božina N. *Farmakogenomika-genski polimorfizam i primjena lijekova*. U: Francetić I., Vitezić D. *ur. Klinička farmakologija*. Medicinska naklada, Zagreb, 2014; 247-262
18. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA.* 2004 Jun 16;291(23):2821-7.
19. Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *The Pharmacogenomics Journal* 2006; 6 :360–374
20. Medina MW, Krauss RM. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy. *Trends Cardiovasc Med.* 2009 Jul; 19(5): 173–177.
21. Medina MW. The relationship between HMGCR genetic variation, alternative splicing, and statin efficacy. *Discov Med.* 2010 Jun;9(49):495-9.

22. Donnelly LA, Doney AS, Dannfald J et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Dec;18(12):1021-6.
23. Božina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60:217-242
24. Lamba JK, Hebertb JM, Schuetzd EG, Kleinb TE, Altmanc RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene informationfor CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(7): 555–558.
25. Westlind-Johnsson A, Malmebo S, Johansson A et al. Comparative analysis of CYP3A expression in human liver suggests only a minor role for CYP3A5 in drug metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(6):755-61.
26. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:551–558
27. Kolovou G, Kolovou V, Ragia G et al. CYP3A5 genotyping for assessing the efficacy of treatment with simvastatin and atorvastatin. *Genet Mol Biol*. 2015; 38(2): 129–137.
28. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-549
29. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383-391
30. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(4):274-86.

31. XQ L, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(8):821-7.
32. Marusic S, Lisicic A, Horvatic I, Bacic-Vrca V, Bozina N. Atorvastatin-related rhabdomyolysis and acute renal failure in a genetically predisposed patient with potential drug-drug interaction. *Int J Clin Pharm.* 2012 Dec;34(6):825-7
33. Fischer V, Johanson L, Heitz F, Tullman R, Graham E, Baldeck J P, Robinson W T ; The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions ; *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 1999; 27(3): 410-416.
34. Macolić Šarinić, V. Nuspojave lijekova supstrata metaboličkog enzima citokroma P450 CYP2C9 i transportnog P-glikoproteina. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2012.
35. Van Booven D, Marsh S, McLeod H et al. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics.* 2010; 20(4): 277–281.
36. Daily E, Aquilante CL. Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics.* 2009; 10(9): 1489–1510.
37. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genetics in Medicine* 2014;16:810–819
38. The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmaGKB): Statin Pathway - Generalized, Pharmacokinetics. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011108#PGG>



39. Schirris TJ, Ritschel T, Bilos A, Smeitink JA, Russel FG. Statin Lactonization by Uridine 5'-Diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs). Mol Pharm. 2015;12(11):4048-55.
40. Iwuchukwu OF, Feng Q, Wei WQ et al. Genetic variation in the UGT1A locus is associated with simvastatin efficacy in a clinical practice setting. Pharmacogenomics. 2014;15(14):1739-1747
41. Riedmaier S, Klein K, Hofmann U, Keskitalo JE, Neuvonen PJ, Schwab M, Niemi M, Zanger UM. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) polymorphisms affect atorvastatin lactonization *in vitro* and *in vivo*. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(1):65-73.
42. Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;204(3):216-37.
43. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. The multidrug resistance protein family. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes 1999;1461(2):347–357.
44. Knauer MJ, Urquhart BL, Meyer zu Schwabedissen HE et al. Human skeletal muscle drug transporters determine local exposure and toxicity of statins. Circ Res. 2010;106(2):297-306.
45. Sarkadia B, Ozvegy-Laczkaa C, Nemeta K, Varadib A. ABCG2 – a transporter for all seasons. FEBS Letters 2004; 567:116–120
46. Mirošević Skvrce N. Utjecaj farmakogenetičkih varijacija metaboličkih enzima i transportnih proteina na nastanak nuspojava inhibitora 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2014.

47. Božina N. Interakcije antiepileptičkih i psihotropnih lijekova – farmakogenetika enzimskog sustava cyp i transportnog p-glikoproteina, *Pediatrica Croatica* 2006; 50(2):47-53
48. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al, “Functional Polymorphisms of the Human Multidrug-Resistance Gene: Multiple Sequence Variations and Correlation of One Allele With P-Glycoprotein Expression and Activity *in vivo*,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(7):3473-8
49. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, et al. Polymorphisms in the Multidrug Resistance-1 (MDR1) Gene Influence the Response to Atorvastatin Treatment in a Gender-Specific Manner. *Am J Cardiol*, 2004, 93(8):1046-50
50. Su J, Xu H, Yang J et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2015;14:122.
51. Shapiro AB, Fox K, Lam P, et al. Stimulation of P-Glycoprotein-Mediated Drug Transport by Prazosin and Progesterone. Evidence for a Third Drug-Binding Site. *Eur J Biochem*, 1999, 259(3):841-50
52. Bogman K, Peyer AK, Török M, Küsters E;Drewe J. HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation. *Br J Pharmacol*. 2001 ; 132(6): 1183–1192
53. Chen C, Mireles RJ, Campbell SD et al. Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A reductase inhibitors with ABCB1, ABCC2, and OATP1B1. *Drug Metabolism and Disposition* 2005;33(4):537–546.
54. Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2010;10(1):1-11.

55. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F. SEARCH Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789–99
56. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, Ginsburg GS. The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1609–1616.
57. Ho RH, Choi L, Lee W, Mayo G, Schwarz UI, Tirona RG, Bailey DG, Michael Stein C, Kim RB. Effect of drug transporter genotypes on pravastatin disposition in European- and African-American participants. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(8):647-56.
58. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):157-81
59. Couvert P, Giral P, Dejager S et al. Association between a frequent allele of the gene encoding OATP1B1 and enhanced LDL-lowering response to fluvastatin therapy. *Pharmacogenomics*. 2008;9(9):1217-27.
60. Stryer L. *Biochemistry*, Stanford university;1999, str.692-704
61. Salazar LA, Hirata MH, Quintão ECR, Hirata RDC. Lipid-Lowering Response of the HMG-CoA Reductase Inhibitor Fluvastatin Is Influenced by Polymorphisms in the Low-Density Lipoprotein Receptor Gene in Brazilian Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2000;14:125–131.
62. Long XJ, Yin RX, Li KL et al. Low density lipoprotein receptor gene Ava II polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations. *Lipids in Health and Disease* 2011;10:34

63. Ojala JP, Helve E, Ehnholm C, Aalto-Setälä K, Kontula KK, Tikkanen MJ. Effect of apolipoprotein E polymorphism and XbaI polymorphism of apolipoprotein B on response to lovastatin treatment in familial and non-familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med.* 1991;230(5):397-405.
64. Kajinamia K, Okabayashia M, Satoa R, Poliseckib E, Schaeferb EJ. Statin pharmacogenomics: what have we learned, and what remains unanswered? *Current Opinion in Lipidology* 2005, 16:606–613.
65. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;155(6):487-95.
66. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. The Role of a Common Variant of the Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene in the Progression of Coronary Atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(2):86-93
67. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein TaqIB Variant, High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, Cardiovascular Risk, and Efficacy of Pravastatin Treatment: Individual Patient Meta-Analysis of 13,677 Subjects. *Circulation* 2005;111(3):278-87
68. Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(4):449-55
69. Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM et al. Association of the Trp719Arg Polymorphism in Kinesin-Like Protein 6 With Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in 2 Prospective Trials : The CARE and WOSCOPS Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(4): 435–443

70. de Maat MP, Kastelein JJ, Jukema JW et al. -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 ;18(2):265-71.
71. Bray PF, Cannon CP, Goldschmidt-Clermont P et al. The Platelet P1(A2) and Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) D Allele Polymorphisms and the Risk of Recurrent Events After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88(4):347-52.
72. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
73. Marian AJ, Safavi F, Ferlic L et al. Interactions Between Angiotensin-I Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and Response of Plasma Lipids and Coronary Atherosclerosis to Treatment With Fluvastatin: The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):89-95
74. Davidson MH, Sun SX, Nag SS, et al. Risk factors for discontinuation of statin medications: evidence from a large national pharmacy claims database. *Circulation.* 2007;116(16 suppl):II-847. Abstract 3726.